



Docket No. 0508-1068
PATENTS

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of

Mail Stop Issue Fee

GUICHARD et al.

Confirmation No. 9090

Serial No. 09/904,459

GROUP 1624

Filed July 16, 2001

Examiner KIFLE, BRUCK

NOVEL STABILIZED ACTIVATED DERIVATIVES OF CARBAMIC ACID, THEIR
PROCESS OF PREPARATION AND THEIR USE FOR THE PREPARATION OF
UREAS

CLAIM TO PRIORITY

BEST AVAILABLE COPY

Mail Stop Issue Fee
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

24 October 2005

Sir:

Applicant(s) herewith claim(s) the benefit of the
priority filing date of the following application(s) for the
above-entitled U.S. application under the provisions of 35
U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
INTERNATIONAL	PCT/FR00/00080	14 January 2000

Enclosed herewith please find a copy of the certified
copy bearing the date stamp of the International Bureau, which
evidences that, the Priority Document for International
Application No. PCT/FR00/00080, namely French Application No.
99/00330 (filed January 14, 1999) was indeed received by the
International Bureau on February 4, 2000, well before sixteen
(16) months from the priority date, as required by PCT Rule
17.1.

Respectfully submitted,

YOUNG & THOMPSON

Benoit Castel

Benoit Castel, Reg. No. 35,041
745 South 23rd Street
Arlington, VA 22202
Telephone (703) 521-2297

BC/psf

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INPIINSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

REC'D 04 FEB 2000

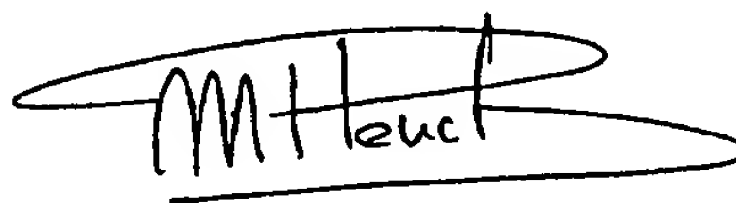
WIPO

PCT

FR 00 / 80

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION****COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **28 JAN. 2000****DOCUMENT DE
PRIORITÉ**
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA RÉGLE
17.1.a) OU b)Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets**Martine PLANCHE****INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE****SIEGE**26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

14 JAN 1999

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 00330 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

75

DATE DE DÉPÔT

14 JAN. 1999

**1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

**GROSSET-FOURNIER & DEMACHY
103, rue La Fayette
F-75481 PARIS CEDEX 10**

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen



demande initiale

☒ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent

références du correspondant

numéro

-IFB98BBCNRURE

01 42 81 09 48

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☐ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

**NOUVEAUX CARBAMATES ACTIVES STABLES, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR
UTILISATION POUR LA PRÉPARATION D'UREES**

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

1) CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

2) NEOSYSTEM

Forme juridique

société anonyme

Nationalité (s)

Française

Adresse (s) complète (s)

**1) 3, rue Michel-Ange
75794 PARIS CEDEX 16**

**2) 7, rue de Boulogne
67100 STRASBOURG**

Pays

France

France

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande

n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

Chantal GROSSET-FOURNIER 422.5/PP112

[Signature]

SIGNATURE DU PREPOSE À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

[Signature]

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 00330

N/REF. : IFB 98 BB CNR URE

TITRE DE L'INVENTION :

"NOUVEAUX CARBAMATES ACTIVES STABLES, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION POUR LA PRÉPARATION D'UREES".

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

Chantal GROSSET-FOURNIER
C/O GROSSET-FOURNIER & DEMACHY
20, rue de Maubeuge
75009 PARIS, FRANCE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

- | | |
|--|--|
| 1) GUICHARD, Gilles
La Louvrière
5, rue du Milieu
67202 WOLFISHEIM
FRANCE | 2) RODRIGUEZ, Marc
20, rue du Goujon
67000 STRASBOURG
FRANCE |
| 3) SEMETÉY, Vincent
Studio n° 120
8, rue J.H. Schnitzler
67000 STRASBOURG
FRANCE | 4) BRIAND Jean-Paul
22, rue des Balayeurs
67000 STRASBOURG
FRANCE |

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

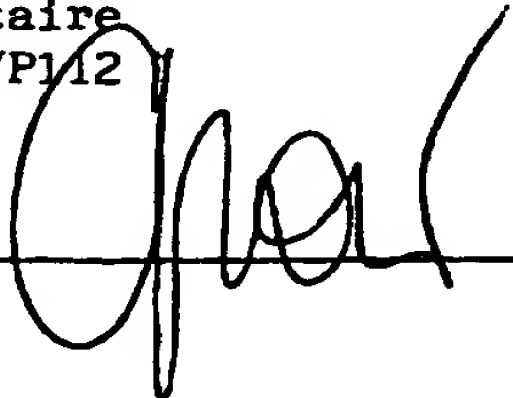
Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Paris, le 26 février 1999

Chantal, GROSSET-FOURNIER

Mandataire

422.5/P112



NOUVEAUX CARBAMATES ACTIVES STABLES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR LA PREPARATION D'UREES.

L'invention a pour objet de nouveaux carbamates activés stables, leur procédé de préparation et leur utilisation pour la préparation d'urée.

La synthèse et les applications des urées substituées connaissent depuis quelques années un essor important. Ces composées sont présents dans un certain nombre de principes actifs actuellement en développement dans l'industrie pharmaceutique comme des inhibiteurs de la protéase du VIH, des antagonistes du récepteur CCK-B, ou bien des antagonistes de l'endothéline.¹ Par ailleurs les oligourées ont été introduits comme « scaffolds » pour la création de feuillets- β ² ou bien comme mimes du squelette peptidique³. Les méthodes de formation d'urées substituées reposent sur la réaction d'amines avec des agents de carbonylation⁴, avec des isocyanates⁵ ou bien des carbamates⁶.

Dans le cadre de recherches visant à développer de nouveaux composés à activité immunomodulatrice, on a besoin d'une méthode simple, ne nécessitant pas l'utilisation du phosgène ou d'un de ses dérivés pour accéder facilement à des analogues peptidiques contenant des urées ou bien des oligomères d'urées. En 1995, le groupe de Burgess a décrit pour la première fois la synthèse en phase solide d'oligourées. Celle-ci était basée sur l'utilisation de synthons isocyanates dérivés de diamines mono-phthalimide N-protégées. Cette stratégie nécessite la préparation des précurseurs diamines mono-phthalimide protégées et utilise le triphosgène comme agent de carbonylation pour obtenir l'isocyanate correspondant.^{3a,3b} Dans une approche similaire le groupe de Schultz a utilisé des azido 4-nitrophényle carbamates comme synthons préactivés.^{3c,3d} Plus récemment, les carbamates de 4-nitrophényle obtenus par réaction d'éthylènediamines N-substituées Boc-protégées avec du chloroformate de 4-nitrophényle ont été décrits comme synthons pour la synthèse d'urée-peptoides par le groupe de Liskamp.^{3e} En résumé, il n'existe pas à l'heure

actuelle de voie de synthèse facile de monomères activés obtenus à partir d'acides aminés protégés indifféremment par un groupement Fmoc, Boc ou Z évitant l'utilisation du phosgène (ou de ses dérivés) et permettant la synthèse d'oligomères d'urées ainsi que l'incorporation facile de motifs urée dans des peptides. Les carbamates activés sont généralement préparés par réaction d'amines avec des carbonates^{4c} ou des chloroformates^{3c,6b}, ou bien par réaction des isocyanates avec des alcools^{6a}.

L'un des aspects de l'invention est de proposer de nouveaux carbamates activés stables.

L'un des autres aspects de l'invention est de proposer de nouveaux isocyanates.

L'un des autres aspects de l'invention est de proposer un nouveau procédé de préparation d'urée cycliques ou non.

L'un des autres aspects de l'invention est de proposer de nouvelles urées, cycliques ou non.

Dans sa généralité, l'invention a pour objet l'utilisation d'isocyanates obtenus à partir de dérivés d'acides aminés pour la préparation et éventuellement l'isolation de carbamates activés stables.

Par "dérivé d'acides aminés", on désigne des acides aminés (alpha-, beta-, gamma-, delta-aminé, ou autre) dont la fonction amine primaire ou secondaire peut être protégée par un groupement choisi pour donner une fonction amine tertiaire, uréthane, amide, urée, nitro ou phtalimide.

Par "carbamate activé", on désigne un carbamate capable de réagir avec des amines primaires ou secondaires ou des alcools en présence ou non d'une base dans un solvant organique et généralement à température ambiante.

Par "carbamate stable", on désigne un carbamate stable puisqu'il est isolable, purifiable et peut-être stocké (de préférence à 4°C) pour une période d'au moins 3 mois sans dégradation notable. La stabilité peut être mesurée par exemple par le test suivant : HPLC ou chromatographie sur couche mince.

Par "isolation", on entend le processus de séparation du produit désiré de l'ensemble des impuretés présentes dans le mélange réactionnel (celles ci pouvant être par exemple : un excès d'un des réactifs utilisés pour faire la réaction, urée symétrique, l'amine obtenue par réarrangement de l'isocyanate en présence d'eau) et

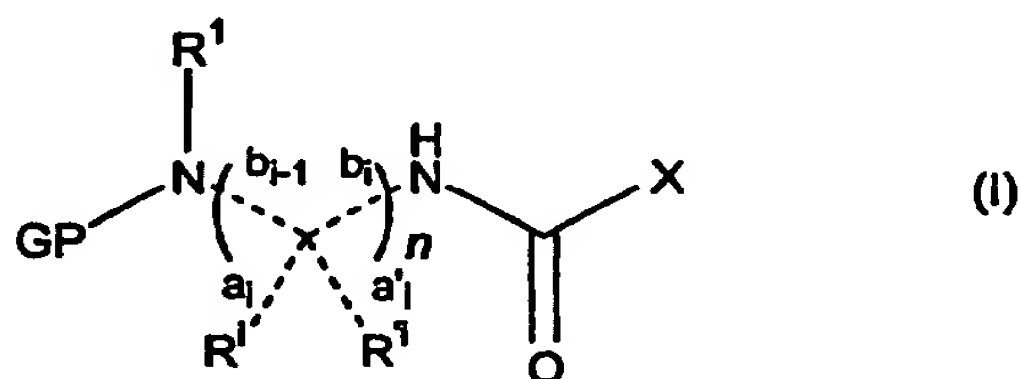
la récupération du produit ainsi purifié sous une forme lui permettant d'être stocké (à 4°C de préférence) pour une longue période (plusieurs mois, au moins 3 mois) sans conduire à une décomposition notable.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne l'utilisation d'isocyanates ou de carbamates activés stables définis ci-dessus, pour la préparation d'urées substituées, cycliques ou non, notamment d'oligomères d'urées, cycliques ou non, ou pour la préparation de peptides ou de pseudopeptides contenant des motifs urées, cycliques ou non.

L'expression "oligomères d'urée" désigne un enchaînement successif de motifs reliés entre eux par des liaisons urée (au moins deux)

Par exemple : $\text{NH}_2\text{-CHR}_1\text{-CHR}'_1\text{-NH-CO-NH-CHR}_2\text{-CHR}'_2\text{-NH-CO-NH-CHR}_3\text{-CHR}'_3\text{-CONH}_2$

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, les composés répondent à la formule I



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre entier variant de 2 à n + 1,

- a_i et a'_i , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t), sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s),

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons a_i , a'_i , b_{i-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- GP est un groupe protecteur choisi parmi :

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylméthoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$),

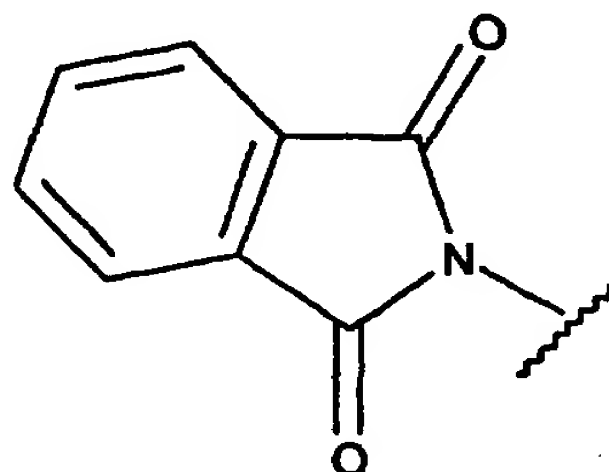
*acyle (GP = RCO), de préférence $R = CH_3$, CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence $R =$ trityl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, benzyl, allyl,

*aryl, notamment phényl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence $R = H$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide ($R1 = \emptyset$)



* O_2 (correspond à un groupement nitro comme forme masquée de l'amine),
 $R1 = \emptyset$

- les groupes R_1 , R_i , R'_i et R peuvent représenter chacun et indépendamment les uns des autres :

un hydrogène,

un halogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non naturels,

un groupe alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_a$

2/ $-\text{CONHR}_a$

3/ $-\text{COOH}$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{OR}_a$

6/ $-\text{NHR}$

7/ $-\text{NH}_2$

8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$

9/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyle, de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

14/ nitro

un groupement aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement alkoxy OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_a$

$-\text{CONHR}_a$

$-\text{CONH}_2$

$-\text{CH}_2\text{COOR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONHR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- le groupe X représente un groupe conférant au composé de formule I une structure de carbamate activé, choisi notamment parmi les phénols, éventuellement

substitués par au moins un nitro ou au moins un halogène, ou les dérivés d'hydroxylamine, et plus particulièrement choisi parmi les composés suivants :

- N-hydroxysuccinimide
- phénol
- pentafluorophénol
- pentachlorophénol
- p-nitrophénol
- 2,4-dinitrophénol
- 2,4,5-trichlorophénol
- 2,4-dichloro-6-nitrophénol
- hydroxy-1,2,3-benzotriazole
- 1-oxo-2-hydroxydihydrobenzotriazine (HODhbt)
- 7-aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)
- 4-aza-1-hydroxybenzotriazole (4-HOAt)

le composé de formule (I) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbones asymétriques sont présents dans la formules (I), alors leur configuration peut être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R^1 , R^i , R'^i peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R^1 et R'^1

2/ cyclisation entre R^1 ou R^i et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R^1 et R^i ou R'^i avec de préférence $i=1, 2, 3$ ou 4.

sous réserve que le composé de formule (I) soit différent des composés suivants dans lesquels :

- $n=2$, GP=Boc, R_1 = isobutyle, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$, X = 4-nitrophénol
- $n=2$, GP=Boc, R_1 = benzyle, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$, X = 4-nitrophénol
- $n=2$, GP=Boc, R_1 = CH_2 -p- C_6H_4 Or-Bu, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$, X = 4-nitrophénol

- $n=2$, $GP=Boc$, $R_1 = H$, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$, $X = 4\text{-nitrophénol}$.

La première liaison b_1 et la dernière b_{n+1} liées chacune à un atome d'azote sont toujours des liaisons simples : $*b_1$ et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s).

Si une liaison b_i est double, cela implique que les liaisons adjacentes b_{i-1} , b_{i+1} , a_i et a_{i+1} sont des liaisons simples et que les liaisons a'_i et a'_{i+1} n'existent pas :

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

Si une liaison b_i est triple, cela implique que les liaisons adjacentes b_{i-1} , b_{i+1} sont des liaisons simples et que les liaisons a_i , a'_i , a_{i+1} et a'_{i+1} n'existent pas :

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

Si une liaison a_i est double, cela implique que les liaisons adjacentes b_{i-1} et b_i sont des liaisons simples et que la liaison a'_i n'existe pas.

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$.

Le symbole \emptyset correspond à l'inexistence de la liaison à laquelle il se rapporte.

L'expression "certaines des liaisons pourront également faire partie de noyaux aromatiques, substitués ou non" peut être expliquée de la façon suivante. Trois cas peuvent se présenter :

$n \geq 2$: les liaisons a_i , a_{i+1} , et b_i appartiennent au cycle aromatique ; la liaison b_{i+1} est en position orto par rapport à la liaison b_{i-1} .

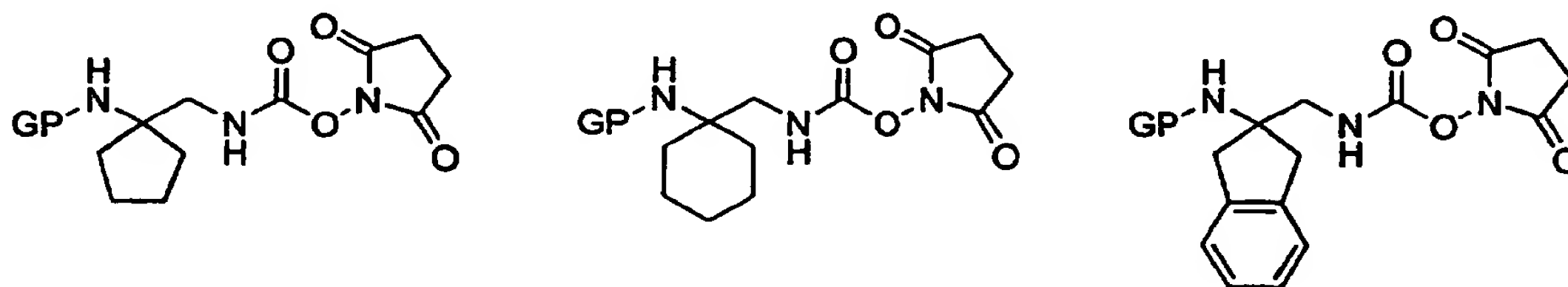
$n \geq 3$: les liaisons a_i , a_{i+2} , b_i et b_{i+1} appartiennent au cycle aromatique ; la liaison b_{i+2} est en position méta par rapport à la liaison b_{i-1} .

$n \geq 4$: les liaisons a_i , a_{i+3} , b_i , b_{i+1} et b_{i+2} appartiennent au cycle aromatique ; la liaison b_{i+3} est en position orto par rapport à la liaison b_{i-1} .

S'agissant des cyclisations entre R^1 , R^i et R^i , elles peuvent être illustrées de la façon suivante :

1/cyclisation entre R_i et R'_i :

à titre d'illustration les trois molécules suivantes pour lesquelles $n=2$, contiennent une cyclisation entre R^2 et R'^2



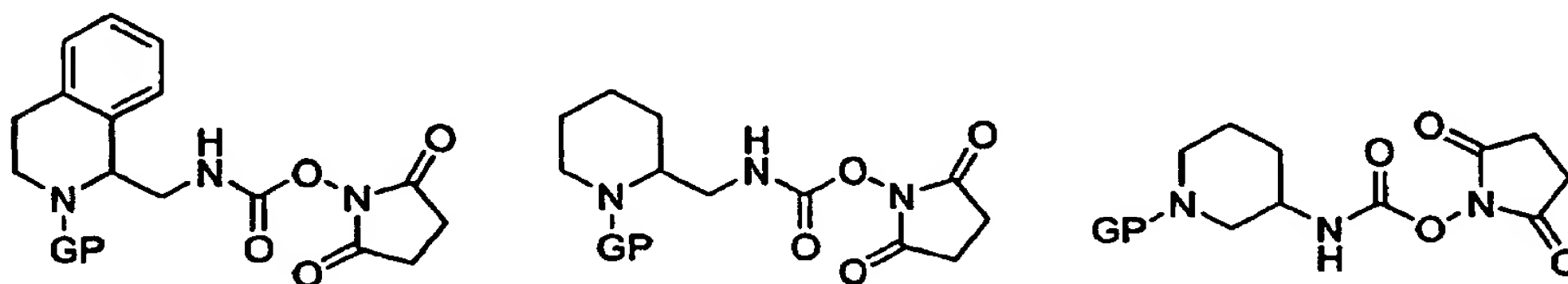
2/ cyclisation entre R^i (ou R^i) et R^{i+k} (ou k peut être un entier positif compris entre 1 et 3) :

à titre d'illustration les trois molécule suivantes pour lesquelles $n=2$, contiennent une cyclisation entre R^2 et R^3 (dans ce cas k est égal à 1)



3/ cyclisation entre R^1 et R^i (ou R^i) avec de préférence $i=1, 2, 3$ ou 4 :

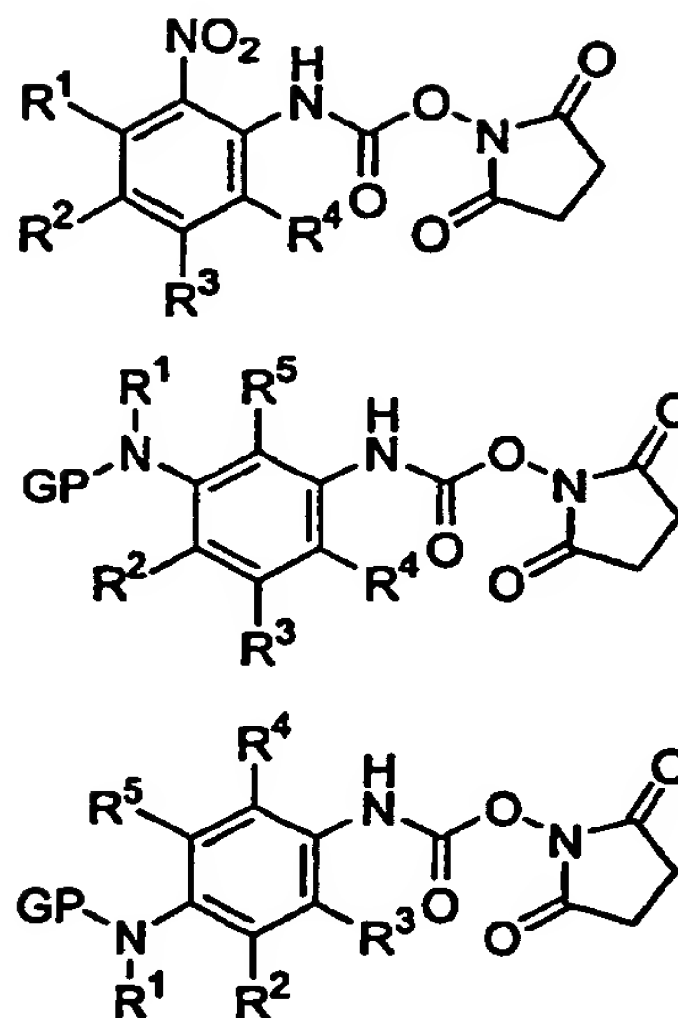
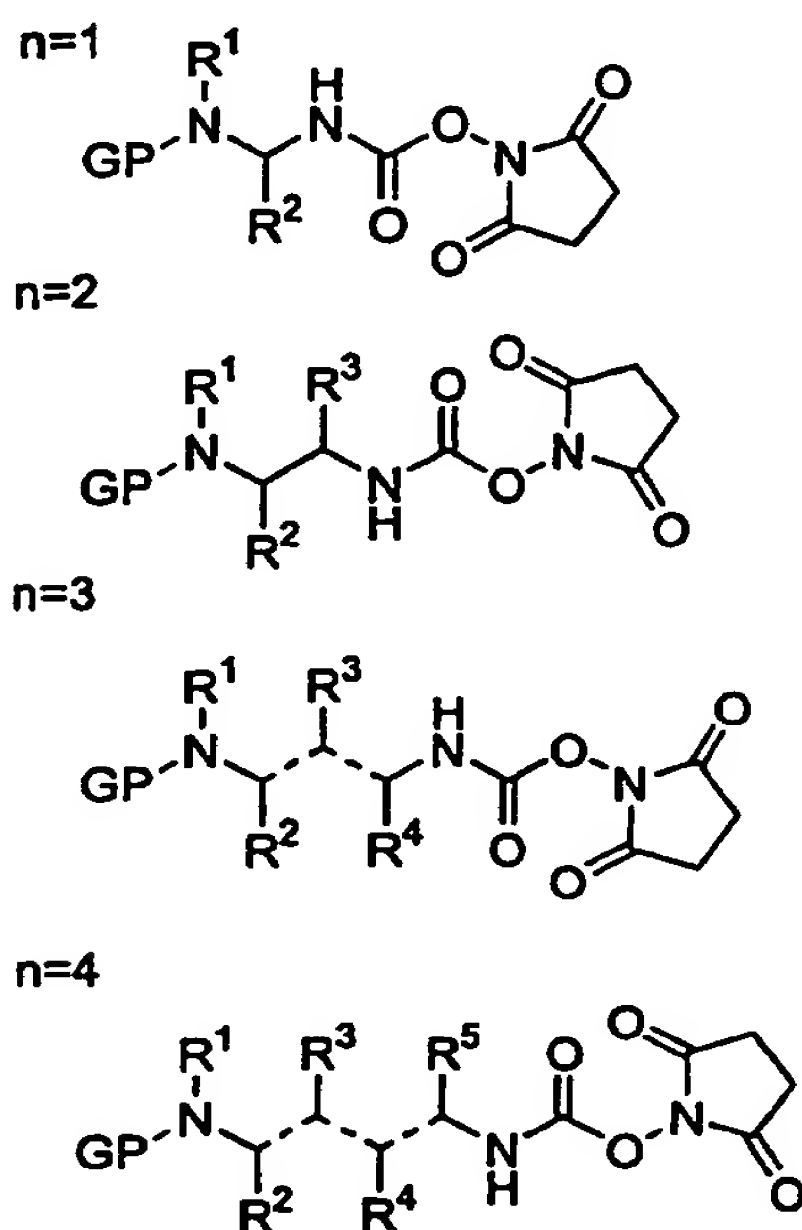
à titre d'illustration les trois molécule suivantes pour lesquelles $n=2$, contiennent une cyclisation entre R^1 et R^2 (ou R^1 et R^3)



Les composés de formules (I) sont des carbamates activés dérivés d'acides aminés N-protégés de formule (IX) définies ci-après et qui peuvent être obtenus à partir des isocyanates de formule (II) définies ci-après.

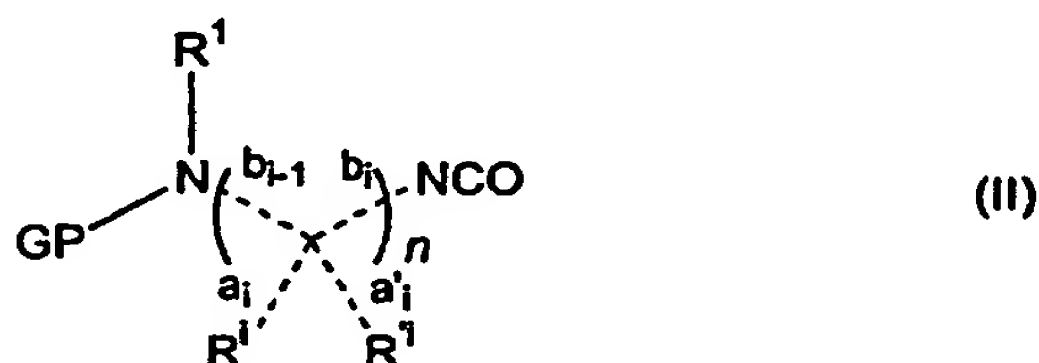
Un groupe des composés avantageux de formule (I) sont ceux dans lesquels $1 \leq n \leq 4$, $X =$ N-hydroxysuccinimide et GP est un groupement uréthane ou acyle tel

que défini ci-dessus, et notamment les composés suivants, dans lesquels GP est avantageusement Boc, Fmoc ou O₂,



la liaison en pointillé représentant une simple ou double liaison, sous réserve qu'une double liaison ne soit pas contiguë à une autre double liaison.

L'invention concerne également des isocyanates répondant à la formule (II) ci après



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre variant de 2 à n+1.

- a_i et a'_i , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} », représentées par un trait pointillé sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s)

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$

certaines de ces liaisons a_i , a'_i , b_{i-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- GP est un groupe protecteur choisi parmi :

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylméthoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$)

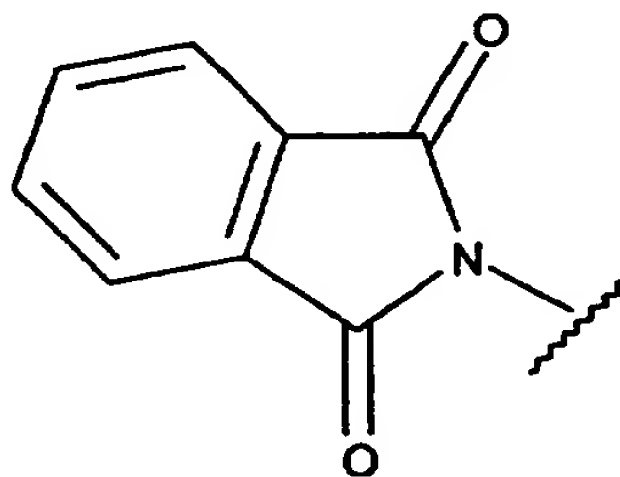
*acyle (GP = RCO), de préférence $R = CH_3$, CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence $R =$ trityl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, benzyl, allyl,

*aryl, notamment phényl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence $R = H$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide ($R1 = \emptyset$)



* O_2 (correspond à un groupement nitro comme forme masquée de l'amine),
 $R1 = \emptyset$

- les groupes R_1 , R_i , R'_i et R peuvent représenter chacun et indépendamment les uns des autres :

un hydrogène,
 un halogène,
 la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non naturels,

un groupe alkyle (C1-C20) non substitué ou substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ $-\text{COOR}_a$
- 2/ $-\text{CONHR}_a$
- 3/ $-\text{COOH}$
- 4/ $-\text{OH}$
- 5/ $-\text{OR}_a$
- 6/ $-\text{NHR}_a$
- 7/ $-\text{NH}_2$
- 8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$
- 9/ aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 10/ halogène
- 11/ carbonyle
- 12/ nitrile
- 13/ guanidine
- 14/ nitro

un groupement aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement alkoxy OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_a$

$-\text{CONHR}_a$

$-\text{CONH}_2$

- CH₂COOR_n
- CH₂CONHR_n
- CH₂CONH₂

R_n représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

le composé de formule (I) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbones asymétriques sont présents dans la formules (I), alors leur configuration peuvent être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R¹, Rⁱ, R^{'i} pouvant être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R¹ et R^{'i}

2/ cyclisation entre Rⁱ (ou R^{'i}) et R^{1+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R¹ et Rⁱ (ou R^{'i}) avec de préférence i=1, 2, 3 ou 4,

- sous réserve que le composé de formule (II) soit différent des composés dans lesquels :

- n=1, GP=Boc ou benzyloxycarbonyl, R₁ = Ø
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=benzyle, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=methyle, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=H, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=CH₂*i*-Pr, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=CH₂COOt-Bu, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=CH₂ CH₂ CH₂ CH₂NHBoc,

R'₂=R₂=R'₃=H

- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃= CH₂ CH₂ CH₂NHCNH(N-Mtr),
R'₂=R₂=R'₃=H, (Mtr = 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-benzenesulphonyl)

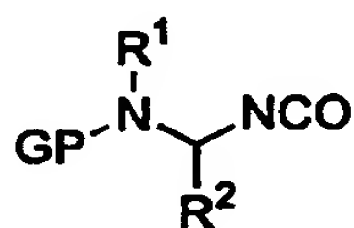
- n=2, GP=Boc, R₁ = benzyle, R₂=R'₂=R₃=R'₃=H
- n=2, GP=Boc, R₁ = *i*-Bu, R₂=R'₂=R₃=R'₃=H

- $n=2$, $GP=Boc$, $R_1 = H$, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$

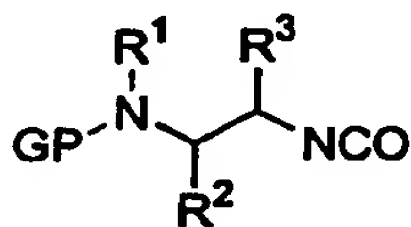
Les isocyanates de formule (II) sont les précurseurs utilisés dans la synthèse des composés de formule (I) et peuvent être obtenus à partir des dérivés d'acides aminés N-protégés de formule IX définis ci-après.

Un groupe de composés avantageux de formule (II) sont ceux dans lesquels $1 \leq n \leq 4$ et GP est un groupement uréthane ou acyle défini selon la revendication 5, et notamment les composés suivants, en particulier ceux pour lesquels $GP= Boc$ et Fmoc,

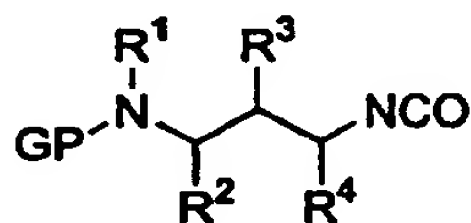
$n=1$



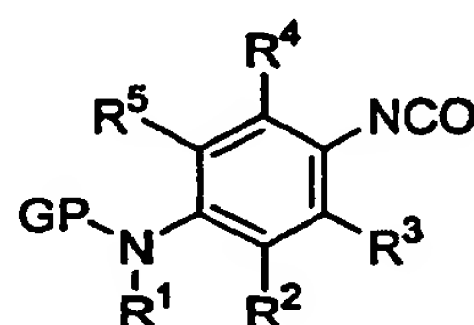
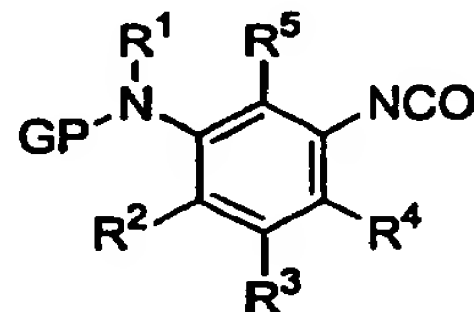
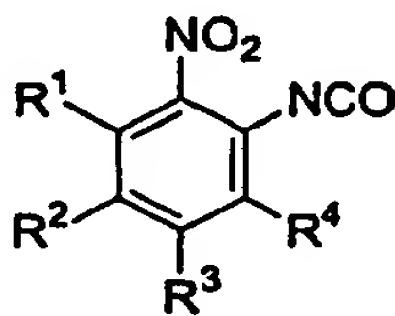
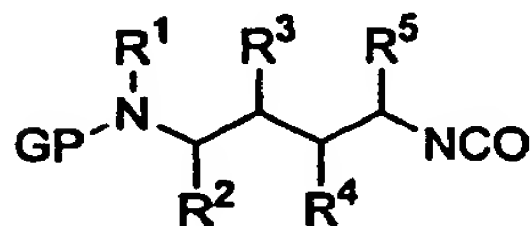
$n=2$



$n=3$



$n=4$



Dans les composés de formule (I) et (II) de l'invention, le groupe aryle est avantageusement choisi parmi :

- 1/ phényle
- 2/ naphthyle
- 3/ indényle
- 4/ thiophényle
- 5/ benzothiophényle
- 6/ furanyle

7/ benzofuranyle

8/ pyridyle

9/ indolyle

10/ pyrrollyle

ou le groupe aryl non-substitué ou substitué avec 1 à 6 substituants choisi notamment parmi :

1/ alkyle de 1 à 10 atomes de carbone

2/ halogène

3/ alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone

4/ hydroxyle

5/ amine de 1 à 10 atomes de carbone

6/ ester de 1 à 10 atomes de carbone

7/ nitrile

8/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ nitro

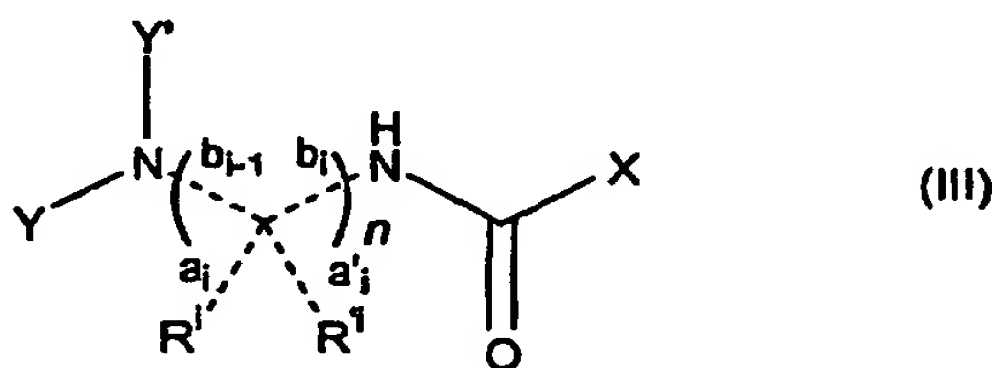
10/ urée de 1 à 10 atomes de carbone

11/ amide de 1 à 10 atomes de carbone

12/ guanidine

13/ acide carboxylique de 1 à 10 atomes de carbone.

L'invention concerne également les composés de formule (III)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre entier variant de 2 à n+1,

- a_i et a'_i , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i+1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s),

* si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

* si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$,

* si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons a_i , a'_i , b_{i-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- les groupes R_1 , R_i , R'_i peuvent représenter chacun et indépendamment les uns des autres :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non

un groupe alkyle (C1-C20) non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_a$

2/ $-\text{CONHR}_a$

3/ $-\text{COOH}$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{OR}_a$

6/ $-\text{NHR}_a$

7/ $-\text{NH}_2$

8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$

9/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyle

12/ nitrile

13/ guanidine

14/ nitro

un groupement aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-COOR_a$

$-CONHR_a$

$-CONH_2$

$-CH_2COOR_a$

$-CH_2CONHR_a$

$-CH_2CONH_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- les groupes Y et Y' pouvant être ou contenir :

1/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

$A-N(Z_1)-C(Z'_1)(Z''_1)-\Psi_1[*]-\dots-\Psi_{k-1}[*]-C(Z'_k)(Z''_k)-\Psi_k[*]-\dots-\Psi_{p-1}[*]-C(Z'_p)(Z''_p)-\Psi_p[*]-$

- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, et notamment de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à p ,

- A est un groupe choisi parmi :

* hydrogène

*uréthane ($GP = RCO$), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylmetoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$),

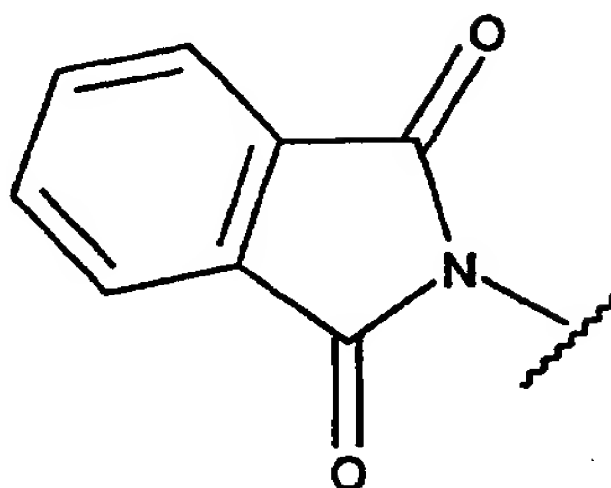
*acyle ($GP = RCO$), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle ($GP = R$), de préférence $R =$ trityl, $CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, benzyl, allyl,

*phényl, notamment aryl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃,
phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide (R1=Ø)



*biotine

- Z_k, Z'_k, et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre
un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés
protéinogéniques et nonprotéinogéniques

un groupement alkyle (C1-C20) non substitué ou bien substitué par un ou
plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_b

2/ -CONHR_b

3/ -COOH

4/ -OH, OR_b

5/ -NHR_b

6/ -NH₂

7/ -NH(CO)R_b

8/ -aryl dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle de 1 à 10 atomes de carbone

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de
carbone

un halogène

- OR_b

- $COOR_b$

- $CONHR_b$

- $CONH_2$

- CH_2COOR_b

- CH_2CONHR_b

- CH_2CONH_2

R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

- $\psi_k[*]$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous celle ci n'étant pas limitative :

$\psi_k[*] = -CH_2CH_2$; $-CH(F_b)=CH(F_k')$; $-CH_2NH-$; $-NHCO-$; $-NHCONH-$; $-COCH_2-$; $-CH(OH)CH_2-$; $-CH(OH)CH_2NH-$; $-CH_2-$; $-CH(F_k)-$; $-CH_2O-$; $-CH_2NHCONH-$; $CH(F_b)NHCON F_k'-$; CH_2CONH- ; $CH(F_b)CONH-$; $-CH(F_b)CH(F_k')CONH-$

F_k , et F_k' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

2/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement d'acides aminés :

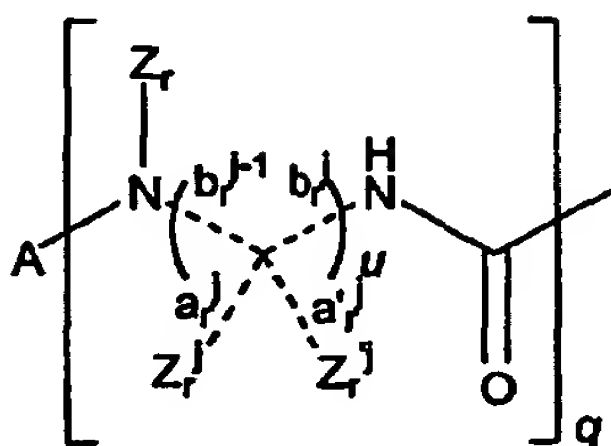
$A-N(Z_1)-C(Z'_1)(Z''_1)-CO-N(Z_2)-\dots-CO-N(Z_k)-C(Z'_k)(Z''_k)-CO-N(Z_{k+1})-\dots-CO-N(Z_m)-C(Z'_m)(Z''_m)-CO-$

- « m » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à m,

- A défini comme ci-dessus

3/ un oligomère d'urée répondant à la formule suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et notamment de 1 à 10,

- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et notamment de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : j prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à u+1,

- ou « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à q,

- « a_r^j et a_r^{j+1} », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j+1} », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_q^1 et b_q^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s)

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; a_r^{j-1} et $a_r^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; a_r^{j-1} et $a_r^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- A défini comme ci-dessus

- Z_r , Z_r^j , Z_r^{j+1} sont définis de façon indépendante comme précédemment pour R^1 , R^1 , R^1 ,

- le groupe X représente un groupe conférant au composé de formule I une structure de carbamate activé choisi notamment parmi les phénols, éventuellement

substitués par au moins un nitro ou au moins un halogène, ou les dérivés d'hydroxylamine, et plus particulièrement choisi parmi les composés suivants :

- N-hydroxysuccinimide
- phénol
- pentafluorophénol
- pentachlorophénol
- p-nitrophénol
- 2,4-dinitrophénol
- 2,4,5-trichlorophénol
- 2,4-dichloro-6-nitrophénol
- hydroxy-1,2,3-benzotriazole
- 1-oxo-2-hydroxydihydrobenzotriazine (HODhbt)
- 7-aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)
- 4-aza-1-hydroxybenzotriazole (4-HOAt)

le composé de formule (III) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbone asymétriques sont présents dans la formule (III), alors leur configuration peuvent être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R^1 , R^i , $R^{i'}$ pouvant être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R^1 et $R^{i'}$

2/ cyclisation entre R^1 (ou $R^{i'}$) et R^{1+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R^1 et R^i (ou $R^{i'}$) avec de préférence $i=1, 2, 3$ ou 4.

Comme exemple de pseudopeptide entrant dans la définition de Y, on peut citer :

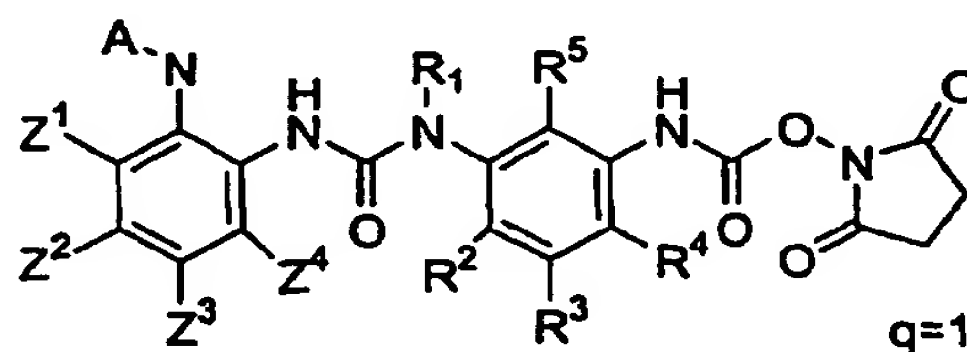
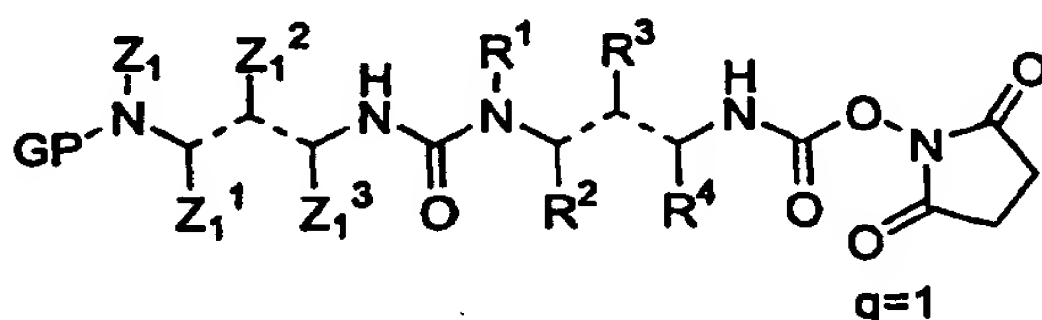
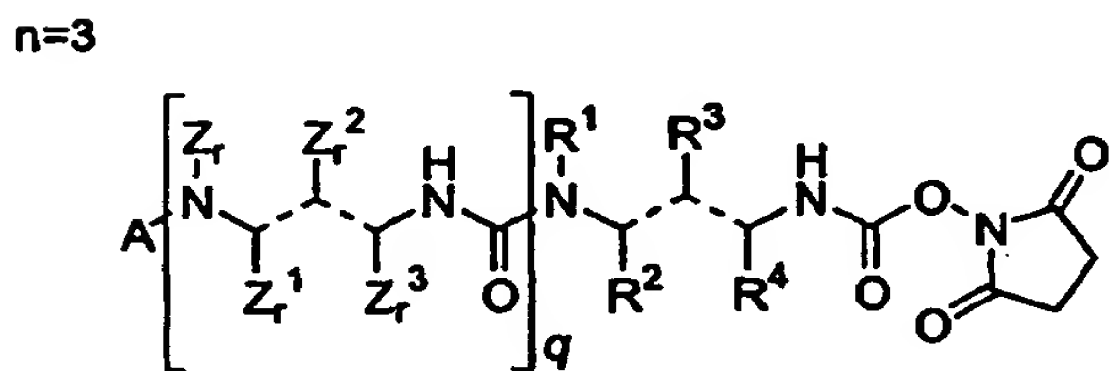
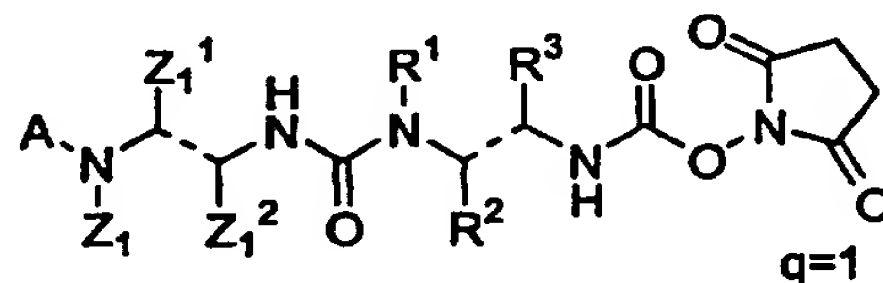
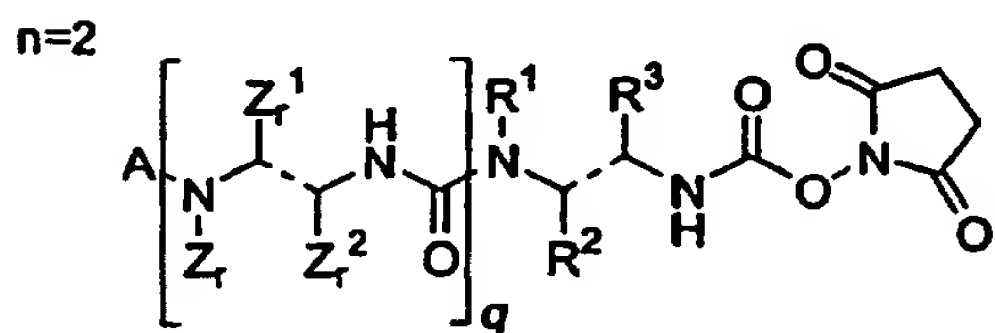
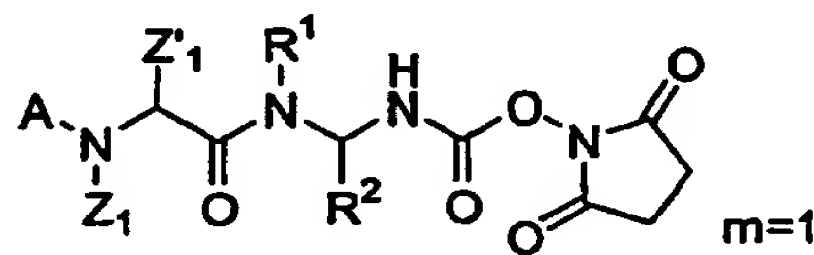
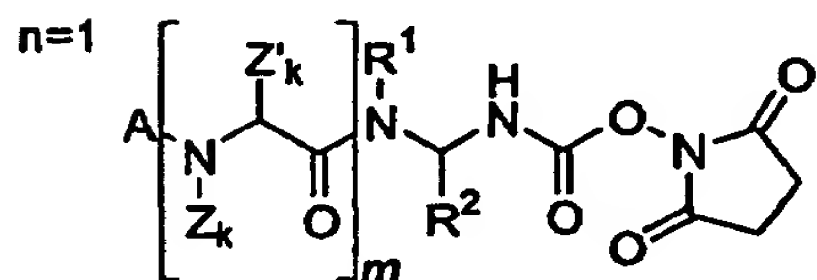
Boc-Ala-Ala-Gly-Ile-Gly- $[CH_2NH]$ -Ile-

(pseudo-hexapeptide contenant une liaison de type réduit entre Gly et Ile)

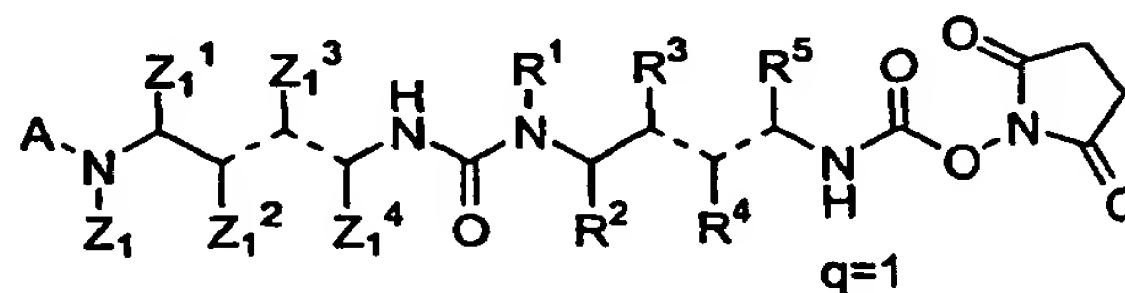
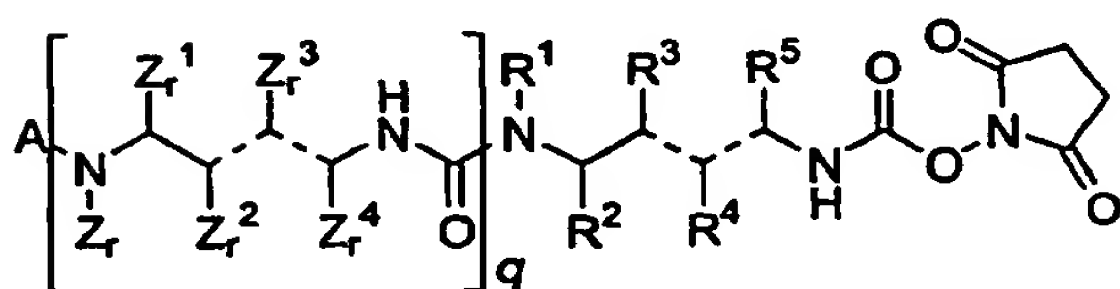
Les composés de formule (III) sont des carbamates activés analogues des composés de formule (I) pour lesquels le groupement protecteur est remplacé par

exemple par un enchaînement d'acides aminés, un pseudopeptide, ou un oligomère d'urée. Ils peuvent être obtenus à partir des isocyanates correspondant de formule (IV).

Un groupe avantageux de composés de formule (III) est constitué par ceux dans lesquels $1 \leq 4 \leq$, $X =$ N-hydroxysuccinimide et GP est un groupement uréthane ou acyle et notamment les composés suivants pour lesquels q et m sont compris de 1 à 10, et de préférence égal à 1 ou 2, et plus particulièrement ceux dans lesquels GP = Boc et Fmoc ou O_2 ,

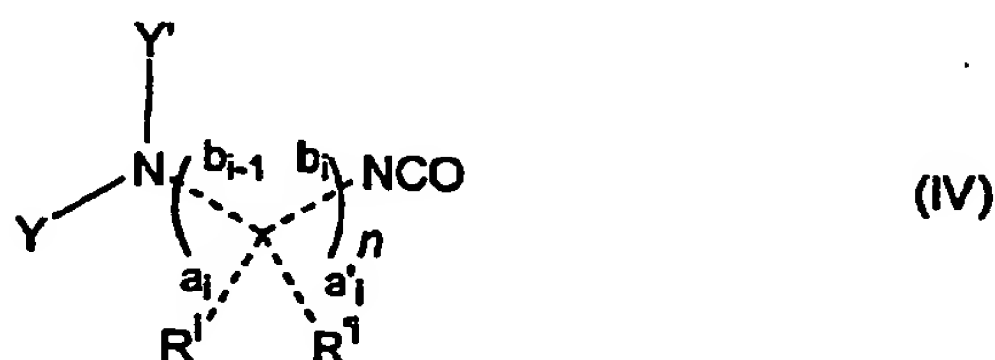


$n=4$



les traits en pointillés correspondent à des liaisons simples ou doubles, sous réserve que deux doubles liaisons ne soient pas contiguës.

L'invention concerne également des composés de formule (IV)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre entier variant de 2 à n+1,

- a_i et a'_i représentées par un trait pointillé sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} » représentées par un trait pointillé sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s)

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons a_i , a'_i , b_{i-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- les groupes R_1 , R_i , R'_i peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :

un hydrogène

un halogène

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non

un groupe alkyle (C1-C20) non substitué ou substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_2$

2/ $-\text{CONHR}_a$

3/ $-\text{COOH}$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{OR}_a$

6/ $-\text{NHR}_a$

7/ $-\text{NH}_2$

8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$

9/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone

12/ nitrile

13/ guanidine

14/ nitro

un groupement aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_a$

$-\text{CONHR}_a$

$-\text{CONH}_2$

$-\text{CH}_2\text{COOR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONHR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- les groupements Y et Y' pouvant être ou contenir :

1/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

$\text{A}-\text{N}(\text{Z}_1)-\text{C}(\text{Z}'_1)(\text{Z}''_1)-\Psi_1[*]-\dots-\Psi_{k-1}[*]-\text{C}(\text{Z}'_k)(\text{Z}''_k)-\Psi_k[*]-\dots-\Psi_{p-1}[*]-\text{C}(\text{Z}'_p)(\text{Z}''_p)-\Psi_p[*]-$

- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à p,

- ou A est un groupe choisi parmi :

* hydrogène

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc (R = C(CH₃)₃), Fmoc (fluorenylméthoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl (R = CH₂Ph), allyloxycarbonyl (R = -CH₂CH=CH₂),

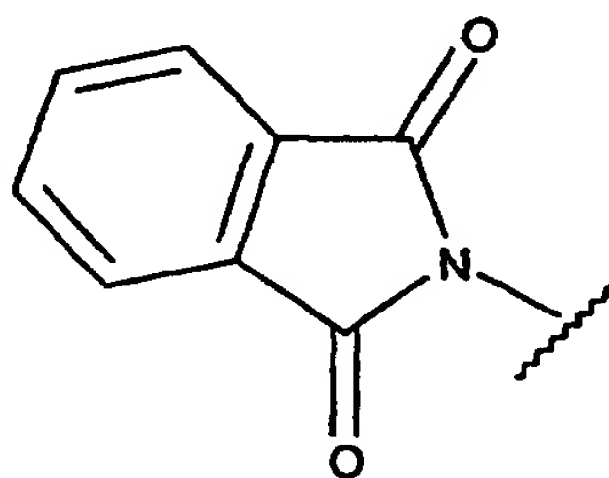
*acyle (GP = RCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence R = trityl, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, benzyl, allyl,

* phényl, notamment aryl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide (R1 = Ø)



*biotine

- Z_k, Z'_k, et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminés choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et nonprotéinogéniques

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_b

2/ -CONHR_b

3/ -COOH

4/ -OH, OR_b

5/ -NHR_b

6/ -NH₂

7/ -NH(CO)R_b

8/ -aryl, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle de 1 à 10 atomes de carbone

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes

un halogène

- OR_b

-COOR_b

-CONHR_b

-CONH₂

-CH₂COOR_b

-CH₂CONHR_b

-CH₂CONH₂

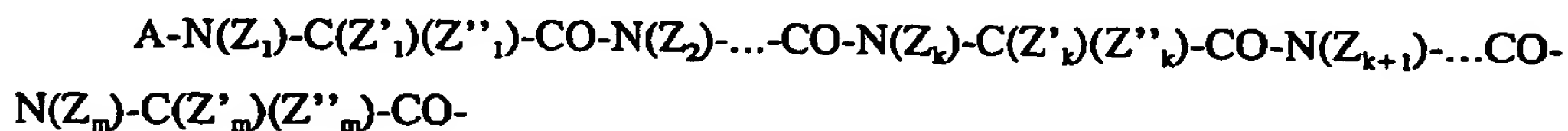
R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- Ψ_k[*]- sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous :

Ψ_k [*]- = -CH₂CH₂ ; -CH(F)=CH(F'_k)- ; -CH₂NH- ; -NHCO - ; -NHCONH- ; -COCH₂ - ; -CH(OH)CH₂ - ; -CH(OH)CH₂NH- ; -CH₂- ; -CH(F_k)- ; -CH₂O- ; -CH₂-NHCONH- ; CH(F_k)NHCON F'_k- ; CH₂-CONH- ; CH(F_k)CONH- ; -CH(F_k)CH(F'_k)CONH-

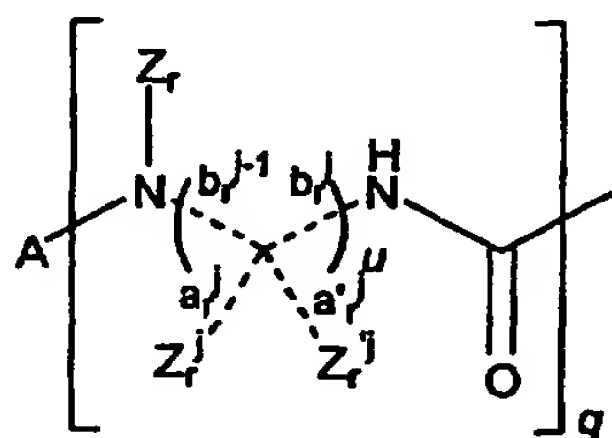
F_k et F'_k représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

2/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement d'acides aminés :



- « m » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,
- « k » est un nombre entier variant de 1 à m,
- A défini comme ci-dessus,

3/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,
- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,
- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : "j" prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à u+1,
- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à q,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_q^1 et b_q^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s)

*si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

*si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

*si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- A défini comme ci-dessus

- Z_r , Z_r^j , $Z_r'^j$ sont définis de façon indépendante comme précédemment pour R^1 , R^i , R'^i .

le composé de formule IV possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbone asymétriques sont présents dans la formules (IV), alors leur configuration peut être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R^1 , R^i , R'^i , peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R^i et R'^i

2/ cyclisation entre R^i (ou R'^i) et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

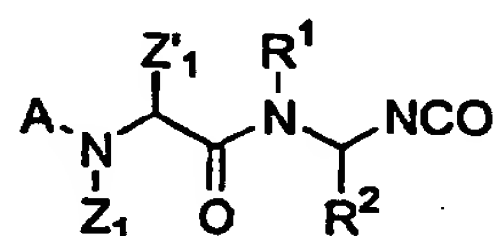
3/ cyclisation entre R^i et R^i (ou R'^i) avec de préférence $i = 1, 2, 3$ ou 4.

Les isocyanates de formule (IV) peuvent être utilisés comme précurseurs pour la synthèse des composés de formule (III) et peuvent être obtenus à partir des composés de formule (X).

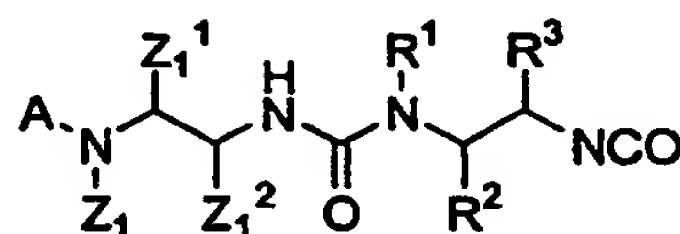
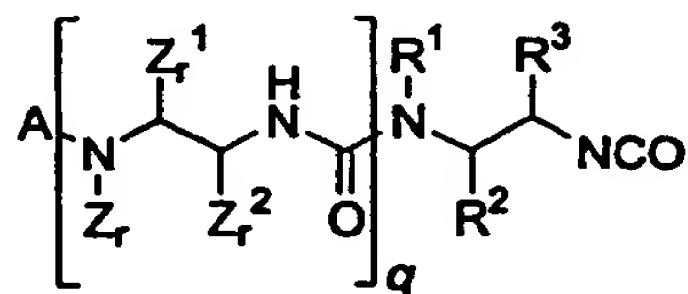
Un groupe avantageux de composés de formule (IV) est constitué par ceux dans lesquels $1 \leq n \leq 4$ et A est un groupement uréthane ou acyle, défini selon la revendication 8 et notamment les composés suivants pour lesquels q, et m sont compris de 1 à 10 et préférentiellement égal à 1 ou 2, et notamment ces ceux pour lesquels A = Boc et Fmoc et O_2 ,

$$\left[\begin{array}{c} \text{Z}'_k \\ | \\ \text{A}-\text{N} \\ | \\ \text{Z}_k \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \right]_m \text{---} \text{N}(\text{R}^1) \text{---} \text{CH}(\text{R}^2) \text{---} \text{NCO}$$

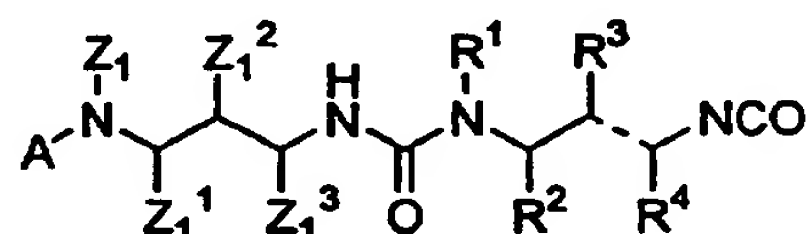
avec $m > 1$



n=2



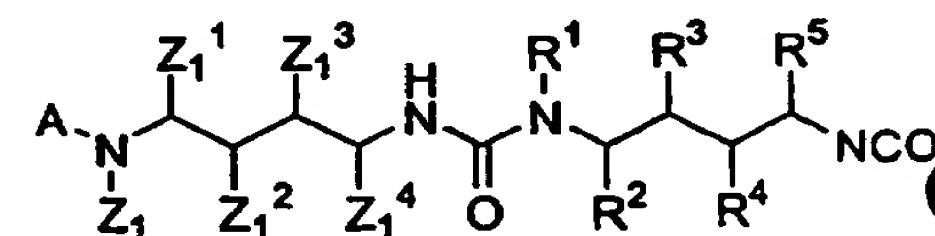
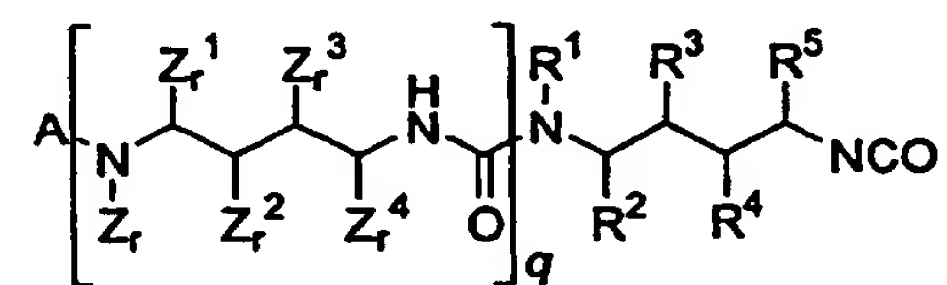
q=1

$$A \left[\begin{array}{c} Z_r \\ | \\ N \\ | \\ Z_r^1 \\ | \\ Z_r^2 \\ | \\ Z_r^3 \end{array} \right] \text{NH} \text{C}(=\text{O}) \left[\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ N \\ | \\ R^2 \\ | \\ R^3 \\ | \\ R^4 \end{array} \right] \text{NCO}$$


q=1

c1nc(NC(=O)N()c2cc(*)cc(*)c2*)c(*)cc1*

q=1



q=1

(V)

dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, composé notamment de 1 à 4 et de préférence de 1 à 2,

- « d » est un nombre entier compris de 0 à 4 de préférence valant 0 ou 1,

- « i » est un nombre variant de 2 à $n+1$,

- a_i et a'_i , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s).

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- les groupes R_1 , R_i , R'_i peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :

un hydrogène,

un halogène

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non naturels

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_2$

2/ $-\text{CONHR}_2$

3/ $-\text{COOH}$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{OR}_2$

6/ $-\text{NHR}_2$

7/ $-\text{NH}_2$

8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_2$

9/ aryle

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone

12/ nitrile

13/ guanidine

14/ nitro

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-COOR_a$

$-CONHR_a$

$-CONH_2$

$-CH_2COOR_a$

$-CH_2CONHR_a$

$-CH_2CONH_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

- les groupes Y et Y' pouvant être ou contenir :

1/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

$A-N(Z_1)-C(Z'_1)(Z''_1)-\Psi_1[*]-\dots-\Psi_{k-1}[*]-C(Z'_k)(Z''_k)-\Psi_k[*]-\dots-\Psi_{p-1}[*]-C(Z'_p)(Z''_p)-\Psi_p[*]-$

- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à m

- A est un groupe choisi parmi :

* hydrogène

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylmetoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$),

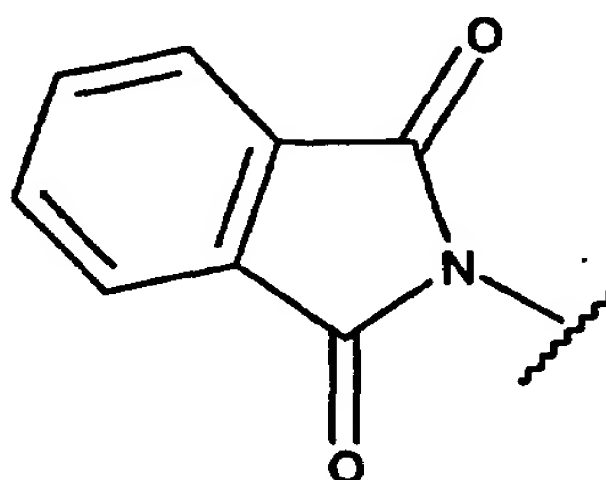
*acyle (GP = RCO), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence $R =$ trityl, $CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, benzyl, allyl,

*aryl, notamment phényl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide ($R_1 = \emptyset$)



*biotine

- Z_k, Z'_k , et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :
un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ $-COOR_b$
- 2/ $-CONHR_b$
- 3/ $-COOH$
- 4/ $-OH, OR_b$
- 5/ $-NHR_b$
- 6/ $-NH_2$
- 7/ $-NH(CO)R_b$

8/ -aryle, dont la structure contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle de 1 à 10 atomes de carbone

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un halogène

-OR_b

-COOR_b

-CONHR_b

-CONH₂

-CH₂COOR_b

-CH₂CONHR_b

-CH₂CONH₂

R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

-Ψ_k[*]- sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous :

-Ψ_k[*]- = -CH₂CH₂ ; -CH(F_k)=CH(F'_k)- ; -CH₂NH- ; -NHCO- ; -NHCONH- ; -COCH₂- ; -CH(OH)CH₂- ; -CH(OH)CH₂NH- ; -CH₂- ; -CH(F_k)- ; -CH₂O- ; -CH₂-NHCONH- ; CH(F_k)NHCON F'_k- ; CH₂-CONH- ; CH(F_k)CONH- ; -CH(F_k)CH(F'_k)CONH-

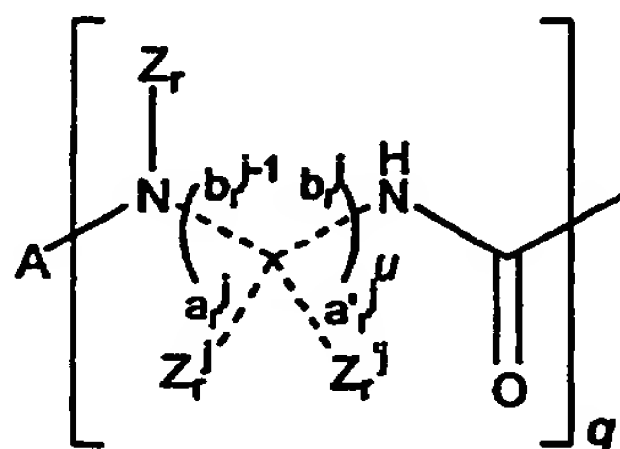
F_k et F'_k représentant indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

2/ un résidu d'acide aminé ou bien un enchaînement d'acides aminés :

A-N(Z₁)-C(Z'₁)(Z''₁)-CO-N(Z₂)-...-CO-N(Z_k)-C(Z'_k)(Z''_k)-CO-N(Z_{k+1})-...-CO-N(Z_m)-C(Z'_m)(Z''_m)-CO-

- « m » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,
- « k » est un nombre entier variant de 1 à m
- A défini comme ci-dessus,

3/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,
- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,
- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : j prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à u + 1,
- ou « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à q,
- « a_r^j et a_r^{j+1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),
- « b_r^j et b_r^{j-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :
 - * b_q^1 et b_q^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s).
 - * si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; a_r^{j-1} et $a_r^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$
 - * si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; a_r^{j-1} et $a_r^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$
 - * si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$
 certaines de ces liaisons peuvent également faire partie de noyaux aromatiques,
- A défini comme ci-dessus
- Z_r , Z_r^j , Z_r^{j+1} sont définis comme précédemment pour R^1 , R^j , R^{j+1} , et R

- le groupement G pouvant être ou contenir :

A/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)



- « k » est un nombre entier variant de 1 à h,

- « h » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- D peut être :

un hydrogène,

-COOH

-COOR_c

-CONH₂

-CH₂COOR_c

-NHCOR_c

-CONR_cR_d'

-N(R_c)CON(R_d)

-OH

-OR_c

-CN

-C(O)R_c

R_c et R_d représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

- ou S_k, S'_k, et S''_k peuvent représenter chacun et indépendamment :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ -COOR_e
- 2/ -CONHR_e
- 3/ -COOH_e
- 4/ -OH, OR_e
- 5/ -NHR_e
- 6/ -NH₂
- 7/ -NH(CO)R_e
- 8/-aryle, dont la structure contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 9/ halogène
- 10/ carbonyle
- 11/ nitrile
- 12/ guanidine

un groupement aryle dont la structure contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupe OR_e

un groupe NH₂

un groupe OH

un halogène

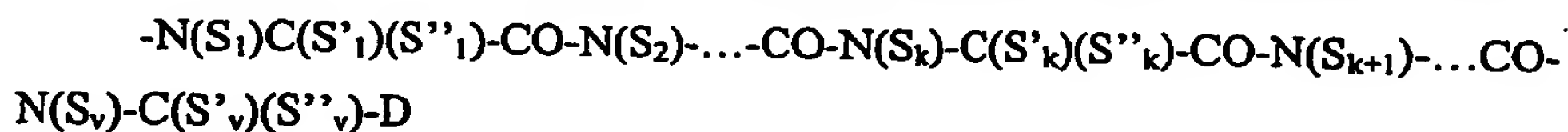
R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

- Ψ_k[*]- sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes notamment choisies parmi :

-Ψ_k[*]- = -CH₂CH₂ ; -CH(F_k)=CH(F_k')- ; -CH₂NH- ; -NHCO - ; -NHCONH- ; -COCH₂ - ; -CH(OH)CH₂ - ; -CH(OH)CH₂NH- ; -CH₂- ; -CH(F_k)- ; -CH₂O- ; -CH₂-NHCONH- ; CH(F_k)NHCONF'_k- ; CH₂-CONH- ; CH(F_k)CONH- ; -CH(F_k)CH(F_k')CONH-

F_k et F'_k représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

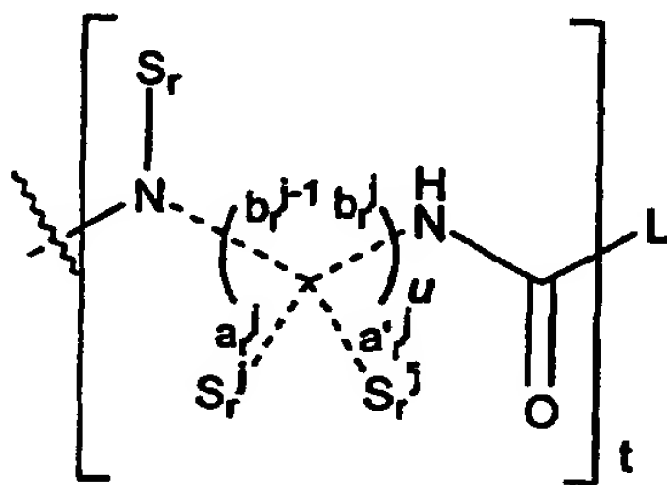
B/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement de résidus d'acides aminés :



- « v » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10 avec de préférence $v > 3$ et $v > 5$.

- D, S_k , S'_k et S''_k sont définis de façon indépendante comme indiqué ci-dessus.

C/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « t » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : j prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à $u+1$,

- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à t,

- « a_r^j et a_r^{j+1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j+1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_t^1 et b_t^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s)

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; a_r^{j+1} et $a_r^{j+2} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; a_r^{j+1} et $a_r^{j+2} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

*si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$

certaines de ces liaisons a_r^j , $a_r'^j$, b_r^j et b_r^{j-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- le groupe L peut être :

-NH₂

-NHR_f

-NR_fR_g

R_f et R_g représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- S_r, S_r^j, S_r'^j, peuvent représenter de façon indépendante :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels et non naturels et dans le cas de la proline les groupes S_r et S_r'^j ou S_r et S_r^j sont reliés entre eux de façon à fournir le cycle de la proline,

un groupement alkyle (C1-C20) non substitué ou bien substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_e

2/ -CONHR_e

3/ -COOH

4/ -OH

5/ -OR_e

6/ -NHR_e

7/ -NH₂

8/ -NH(CO)R_e

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

un groupement aryle dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_e

un groupement NH_2

un groupement OH

$-COOR_e$

$-CONHR_e$

$-CONH_2$

$-CH_2COOR_e$

$-CH_2CONHR_e$

$-CH_2CONH_2$

R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- le groupe X représente un groupe conférant au composé de formule V une structure de molécule activée susceptible de réagir avec des alcools ou des amines pour former des carbamates ou des urées, et est notamment choisi notamment parmi des phénols, éventuellement substitués par un nitro ou un halogène ou des dérivés d'hydroxylamine et plus particulièrement choisi parmi :

- N-hydroxysuccinimide
- phénol
- pentafluorophénol
- pentachlorophénol
- p-nitrophénol
- 2,4-dinitrophenylphénol
- 2,4,5-trichlorophénol
- 2,4-dichloro-6-nitrophénol
- hydroxy-1,2,3-benzotriazole
- 1-oxo-2-hydroxydihydrobenzotriazine (HODhbt)
- 7-aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)
- 4-aza-1-hydroxybenzotriazole (4-HOAt)

les composés de formule (V) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbone asymétriques sont présents dans la formule (V), alors leur configuration peut être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupements R^1 , R^i , R'^i peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R^i et R'^i

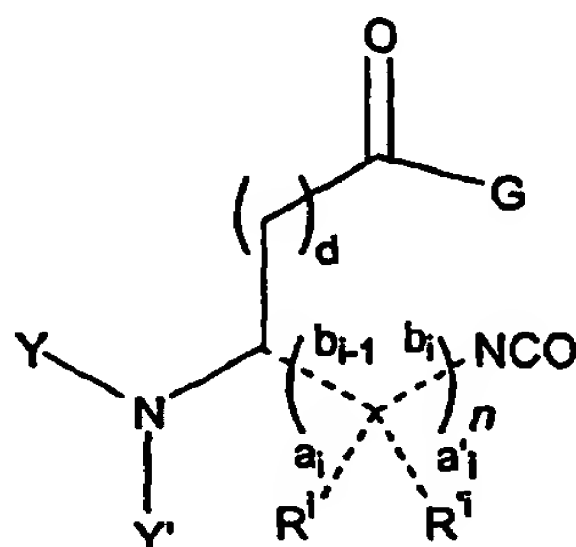
2/ cyclisation entre R^i (ou R'^i) et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R^1 et R^i (ou R'^i) avec de préférence $i=1, 2, 3$ ou 4.

et plus particulièrement les composés répondant à la formule (V) pour lesquels $1 \leq n \leq 4$, $X = \text{N-hydroxysuccinimide}$ et A est un groupement uréthane ou acyle et notamment les composés dans lesquels p, q, m, h, v , et t sont compris de 1 à 10 et de préférence égal à 1 ou 2, et de préférence ceux pour lesquels $A = \text{Boc}$ et Fmoc .

Les composés de formule (V) sont des carbamates activés analogues des composés de formule (I) pour lesquels le carbamate activé est introduit sur la chaîne latérale d'un acide aminés protégé ou bien d'un peptide, d'un pseudopeptide ou encore d'un oligomère d'urée.

L'invention concerne également des composés de formule (Vbis)



(Vbis)

dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, compris notamment de 1 à 4, et de préférence de 1 à 2,

- « d » est un nombre entier compris de 0 à 4, de préférence valant 0 ou 1,

- « i » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : i prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à $n+1$,

- a_i et a'_{i-1} , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} » représentées par un trait pointillé sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s)

* si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

* si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

* si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- les groupements R_i , R_i , R'_i peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :

un hydrogène,

un halogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non naturels,

un groupement alkyle (C1-C20) non substitué ou bien substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_2$

2/ $-\text{CONHR}_2$

3/ $-\text{COOH}$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{OR}_2$

6/ $-\text{NHR}_a$

7/ $-\text{NH}_2$

8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$

9/ aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

14/ nitro

un groupement aryle dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_a$

$-\text{CONHR}_a$

$-\text{CONH}_2$

$-\text{CH}_2\text{COOR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONHR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- les groupes Y et Y' pouvant être ou contenir :

1/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

$\text{A}-\text{N}(\text{Z}_1)-\text{C}(\text{Z}'_1)(\text{Z}''_1)-\Psi_1[*]-\dots-\Psi_{k-1}[*]-\text{C}(\text{Z}'_k)(\text{Z}''_k)-\Psi_k[*]-\dots-\Psi_{p-1}[*]-\text{C}(\text{Z}'_p)(\text{Z}''_p)-\Psi_p[*]-$

- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à p,

- A est un groupe choisi parmi :

* hydrogène

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc (R = C(CH₃)₃), Fmoc (fluorenylmethoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl (R = CH₂Ph), allyloxycarbonyl (R = -CH₂CH=CH₂),

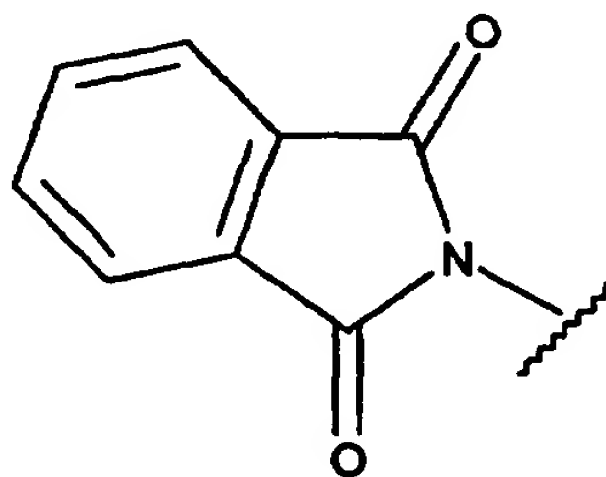
*acyle (GP = RCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence R = trityl, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, benzyl, allyl,

* aryl, notamment phényl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide (R1 = Ø)



*biotine

- ou Z_k, Z'_k, et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre:
un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_b

2/ -CONHR_b

3/ -COOH

4/ -OH, OR_b

5/ -NHR_b

6/ -NH₂

7/ -NH(CO)R_b

8/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un halogène

- OR_b

-COOR_b

-CONHR_b

-CONH₂

-CH₂COOR_b

-CH₂CONHR_b

-CH₂CONH₂

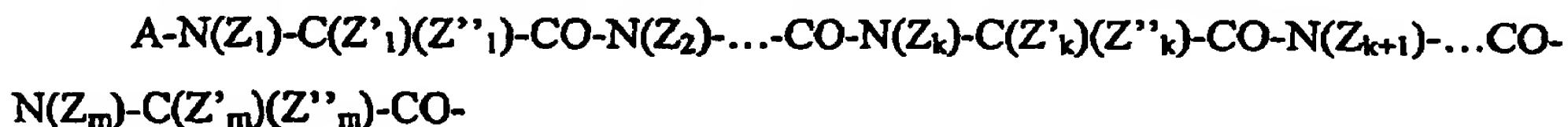
R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- Ψ_k[*]- sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous :

-Ψ_k[*]- = -CH₂CH₂- ; -CH(F_k)=CH(F'_k)- ; -CH₂NH- ; -NHCO- ; -NHCONH- ; -COCH₂- ; -CH(OH)CH₂- ; -CH(OH)CH₂NH- ; -CH₂- ; -CH(F_k)- ; -CH₂O- ; -CH₂-NHCONH- ; CH(F_k)NHCON F'_k- ; CH₂-CONH- ; CH(F_k)CONH- ; -CH(F_k)CH(F'_k)CONH-

F_k et F'_k représentant indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

2/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement d'acides aminés :

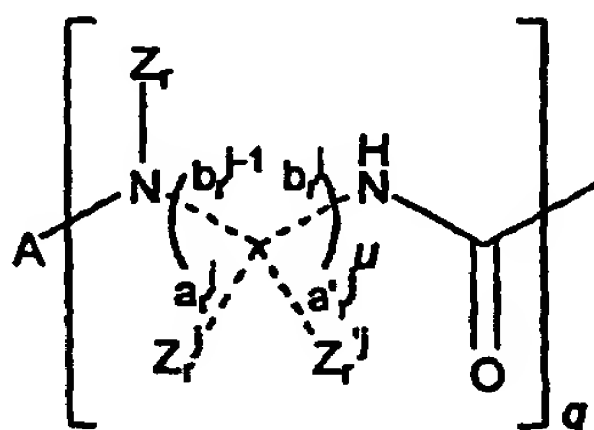


- « m » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à m,

- A défini comme ci-dessus

3/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : j prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à u+1,

- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à q,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et $b_r'^j$ », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_q^1 et b_q^{n+1} sont toujours des liaisons simples (s).

*si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

*si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

*si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$.

certaines de ces liaisons peuvent également faire partie de noyaux aromatiques,

- A défini comme ci-dessus,

$\Rightarrow Z_r, Z_r^j, Z_r'^j$ sont définis comme précédemment pour R^1, R^i, R'^i , et R .

- le groupe G pouvant être ou contenir

A/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

$-N(S_1)C(S'_1)(S''_1)-\Psi_1[*]-\dots-\Psi_{k-1}[*]-C(S'_k)(S''_k)-\Psi_k[*]-\dots-\Psi_{h-1}[*]C(S'_h)(S''_h)-D$

- « k » est un nombre entier variant de 1 à h,

- « h » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- D peut être :

un hydrogène,

-COOH

-COOR_c

-CONH₂

-CH₂COOR_c

-NHCOR

-CONR_cR_d

-N(R_c)CON(R_d)

-OH

-OR_c

-CN

-C(O)R_c

R_c et R_d représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- S_k , S'_k , et S''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20) non substitué ou substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-COOR_c$

2/ $-CONHR_c$

3/ $-COOH_c$

4/ $-OH$

5/ $-NHR_c$

6/ $-NH_2$

7/ $-NH(CO)R_c$

8/-aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_c

un groupement NH_2

un groupement OH

un halogène

R_c représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

- $-\Psi_k[*]-$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques $CO-NH$ soit des liaisons de nature chimique différentes notamment choisies parmi :

$-\Psi_k[*]- = -\text{CH}_2\text{CH}_2-; -\text{CH}(\text{F}_k)=\text{CH}(\text{F}_k')-; -\text{CH}_2\text{NH}-; -\text{NHCO}-; -\text{NHCONH}-; -\text{COCH}_2-; -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-; -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-; -\text{CH}_2-; -\text{CH}(\text{F}_k)-; -\text{CH}_2\text{O}-; -\text{CH}_2\text{NHCONH}-; \text{CH}(\text{F}_k)\text{NHCON} \quad \text{F}_k'-; \text{CH}_2\text{-CONH}-; \text{CH}(\text{F}_k)\text{CONH}-; -\text{CH}(\text{F}_k)\text{CH}(\text{F}_k')\text{CONH}-$

F_k et F_k' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

B/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement de résidus d'acides aminés :

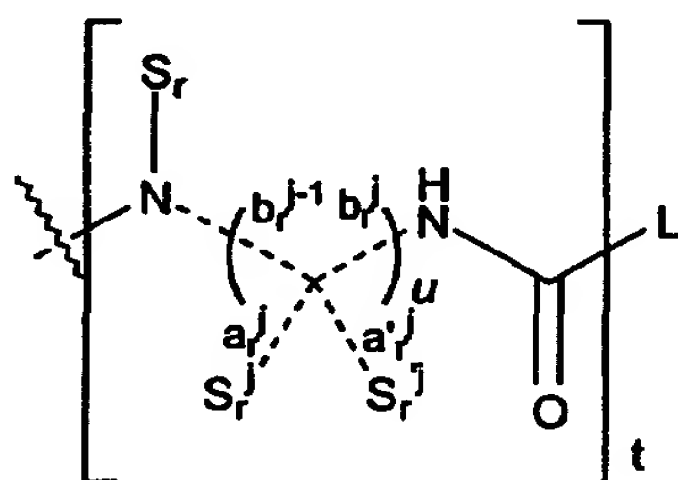
$-\text{N}(\text{S}_1)\text{C}(\text{S}'_1)(\text{S}''_1)-\text{CO}-\text{N}(\text{S}_2)-\dots-\text{CO}-\text{N}(\text{S}_k)-\text{C}(\text{S}'_k)(\text{S}''_k)-\text{CO}-\text{N}(\text{S}_{k+1})-\dots-\text{CO}-\text{N}(\text{S}_v)-\text{C}(\text{S}'_v)(\text{S}''_v)-\text{D}$

- « v » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10 avec de préférence $v > 3$ et $v > 5$,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à v,

- D, S_k , S'_k , et S''_k sont définis de façon indépendante comme ci-dessus

C/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et de préférence de 1 à 10,

- « t » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : « j » prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à $u+1$,

- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1, prenant toutes les valeurs comprises de 1 à t,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_t^1 et b_t^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s)

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$,

certaines de ces liaisons a_r^j , $a_r'^j$, b_r^j et b_r^{j-1} peuvent également faire partie de noyaux aromatiques,

- le groupe L peut être :

-NH₂

-NHR_f

-NR_fR_g

R_f et R_g représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- S_r, S_r^j, S_r'^j, peuvent représenter de façon indépendante :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels et non naturels et dans le cas de la proline les groupes S_r et S_r'^j ou S_r et S_r^j sont reliés entre eux de façon à fournir le cycle de la proline,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_e

2/ -CONHR_e

3/ -COOH

4/ -OH

5/ -OR_e

6/ -NHR_e

7/ -NH₂

8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_e$

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_e

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_e$

$-\text{CONHR}_e$

$-\text{CONH}_2$

$-\text{CH}_2\text{COOR}_e$

$-\text{CH}_2\text{CONHR}_e$

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

les composés de formule (Vbis) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbone asymétriques sont présents dans la formule (V), alors leur configuration peuvent être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes $\text{R}^1, \text{R}^i, \text{R}^{i'}$ peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R^i et $\text{R}^{i'}$

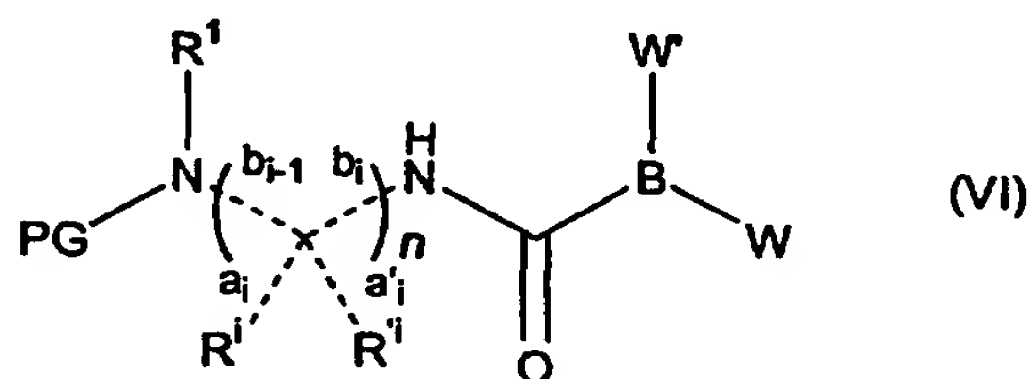
2/ cyclisation entre R^i (ou $\text{R}^{i'}$) et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R^1 et R^i (ou $\text{R}^{i'}$) avec de préférence $i = 1, 2, 3$ ou 4,

et plus particulièrement les composés répondant à la formule ((Vbis) pour lesquels $1 \leq n \leq 4$, X= N-hydroxysuccinimide et A est un groupement uréthane ou acyle et notamment les composés dans lesquels p, q, m, h, v, et t sont compris de 1 à 10 et de préférence égal à 1 ou 2, et de préférence ceux pour lesquels A= Boc et Fmoc.

Les isocyanates de formule (Vbis) peuvent être utilisés comme précurseurs pour la synthèse des composés de formule (V) et peuvent être obtenus à partir des composés (XI).

L'invention concerne également les composés de formule (VI)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre entier variant de 2 à m+1,

- a_i et a'_i , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s).

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- GP est un groupe protecteur choisi parmi :

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylmethoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$),

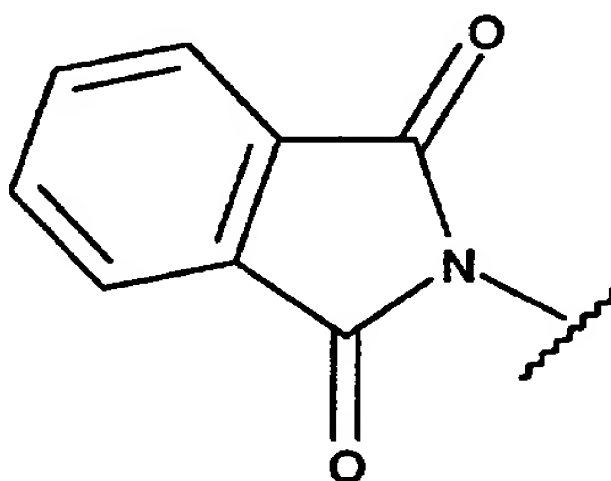
*acyle (GP = RCO), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence $R =$ trityl, $CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, benzyl, allyl,

* aryl, notamment phényl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide ($R_1 = \emptyset$)



* O_2 (correspond à un groupement nitro comme forme masquée de l'amine), $R_1 = \emptyset$

- les groupes R_1, R_i, R'_i et R peuvent représenter chacun et indépendamment les uns des autres :

un hydrogène,

un halogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels et non naturels,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-COOR_a$

2/ $-CONHR_a$

3/ $-COOH$

4/ $-OH$

5/ $-OR_a$

6/ $-NHR_a$

7/ $-NH_2$

8/ $-NH(CO)R_a$

9/ aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl

12/ nitrile

13/ guanidine

14/ nitro

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-COOR_a$

$-CONHR_a$

$-CONH_2$

$-CH_2COOR_a$

$-CH_2CONHR$

$-CH_2CONH_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- le groupe B pouvant être soit N soit O,

- les groupes W et W' pouvant être ou contenir :

A/ un hydrogène,

B/ un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-COOR_h$

2/ $-CONHR_h$

3/ $-COOH$

4/ -OH

5/ -OR_h

6/ -NHR

7/ -NH₂

8/ -NH(CO)R_h

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atome de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

R_h représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

C/ un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone,

D/ une chaîne latérale d'acide aminés parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques et dans le cas de la proline, W=W'=-CH₂-CH₂-CH₂-CH(COOR)-)

E/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)



- « h » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à h,

- D peut être :

un hydrogène,

-COOH

-COOR_c

-CONH₂

-CH₂COOR_c

-NHCOR_c
 $\text{-CONR}'_c\text{R}'_d$
 $\text{-N(R}_c\text{)CON(R)}_d$
 -OH
 -OR_c
 -CN
 -C(O)R_c

R_c et R_d représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

S_k , S'_k , et S''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :
 un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ -COOR_c
- 2/ -CONHR_c
- 3/ -COOH
- 4/ -OH
- 5/ -NHR_c
- 6/ -NH_2
- 7/ -NH(CO)R_c
- 8/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 9/ halogène
- 10/ carbonyle
- 11/ nitrile
- 12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_c

un groupement NH_2

un groupement OH

un halogène

R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- $-\Psi_k[*]-$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous :

$-\Psi_k[*]- = -CH_2CH_2- ; -CH(F_k)=CH(F'_k)- ; -CH_2NH- ; -NHCO- ; -NHCONH- ; -COCH_2- ; -CH(OH)CH_2- ; -CH(OH)CH_2NH- ; -CH_2- ; -CH(F_k)- ; -CH_2O- ; -CH_2NHCONH- ; CH(F_k)NHCON F'_k- ; CH_2-CONH- ; CH(F_k)CONH- ; -CH(F_k)CH(F'_k)CONH-$

F_k et F'_k représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

F/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement de résidus d'acides aminés :

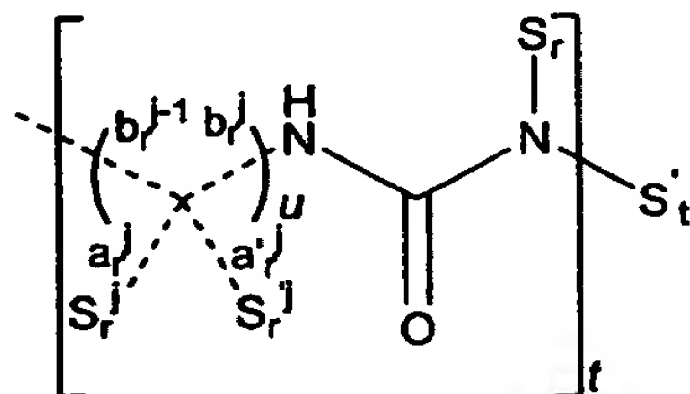
$-C(S'_1)(S''_1)-CO-N(S_2)-\dots-CO-N(S_k)-C(S'_k)(S''_k)-CO-N(S_{k+1})-\dots-CO-N(S_v)-C(S'_v)(S''_v)-D$

- « v » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10 avec de préférence $v > 3$ et $v > 5$,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à v,

- D, S_k , S'_k , et S''_k sont définis de façon indépendante comme ci-dessus

G/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et de préférence de 1 à 10,

- « t » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante :
« j » prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à $u + 1$,

- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1, prenant toutes les valeurs comprises de 1 à t,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1^1 et b_t^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s)

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$

certaines de ces liaisons peuvent également faire partie de noyaux aromatiques,

- S_r , S_r^j , $S_r'^j$, S_v , peuvent représenter de façon indépendante :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels et non naturels, et dans le cas de la proline ($S_r^j = S_r'^j = -CH_2-CH_2-CH_2-CH(COOR)-$),

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi :

1/ $-COOR_e$

2/ $-CONHR_e$

3/ $-COOH$

4/ $-OH$

5/ $-OR_e$

6/ $-NHR_e$

7/ $-NH_2$

8/ $-NH(CO)R_e$

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_e

un groupement NH_2

un groupement OH

$-COOR_e$

$-CONHR_e$

$-CONH_2$

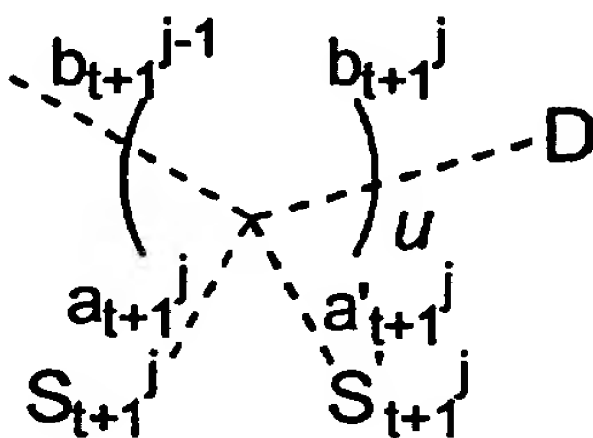
$-CH_2COOR_e$

$-CH_2CONHR_e$

$-CH_2CONH_2$

R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

S'_i peut également représenter le groupe défini par la formule suivante :



S_{t+1}^j , S'_{t+1}^j ayant les significations indiquées à propos de S_r , S_r^j , S'_r^j et S'_v

D , u ont les significations indiquées ci-dessus

- « a_{t+1}^j et a'_{t+1}^j », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_{t+1}^{j-1} et b_{t+1}^j », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_{t+1}^1 et b_{t+1}^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s)

* si $b_{t+1}^j = d$ alors, a_{t+1}^j et $a_{t+1}^{j+1} = s$; a'_{t+1}^j et $a'_{t+1}^{j+1} = \emptyset$; b_{t+1}^{j-1} et $b_{t+1}^{j+1} = s$

*si $b_{t+1}^j = t$ alors, a_{t+1}^j et $a_{t+1}^{j+1} = \emptyset$; a'_{t+1}^j et $a'_{t+1}^{j+1} = \emptyset$; b_{t+1}^{j+1} et $b_r^{j-1} = s$

*si $a_{t+1}^j = d$ alors, b_{t+1}^{j-1} et $b_{t+1}^j = s$

les composés de formule (VI) présentant en outre la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbones asymétriques sont présents dans la formules (VI), alors leur configuration peuvent être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

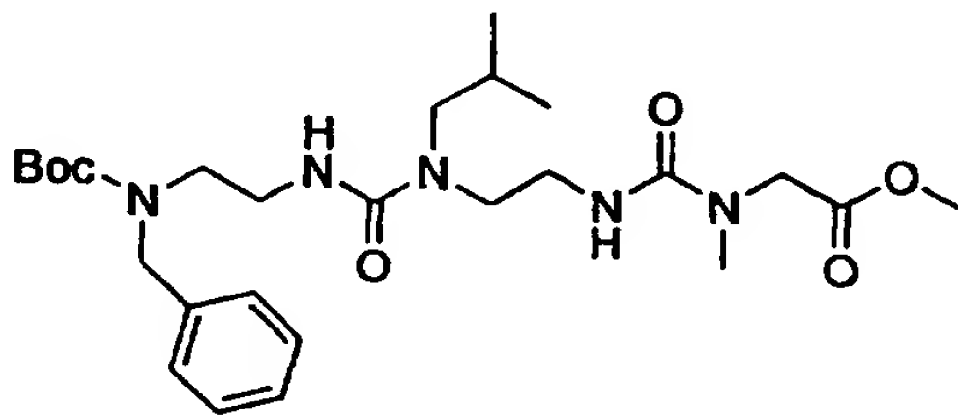
- les groupes R^1 , R^i , R'^i , peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R^i et R'^i

2/ cyclisation entre R^i ou R'^i et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R^1 et R^i ou R'^i avec de préférence $i=1, 2, 3$ ou 4.

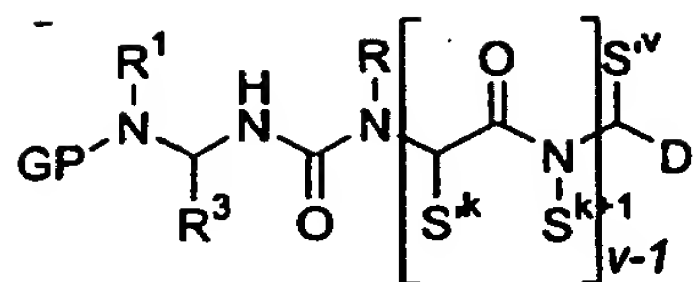
sous réserve que le composé de formule (VI) soit différent de :



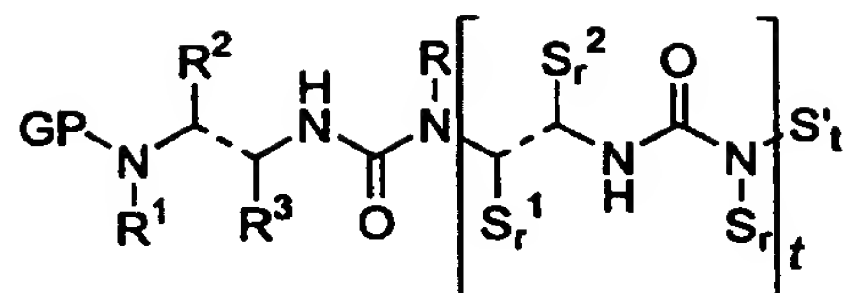
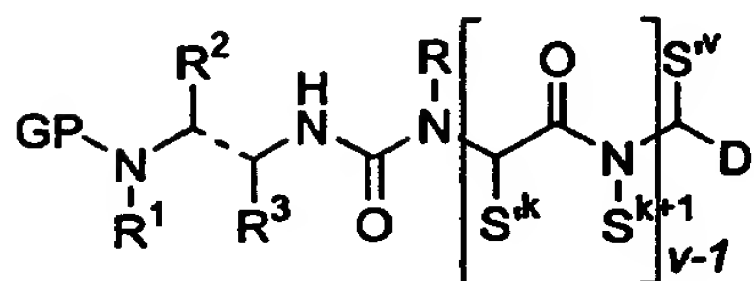
Les composés de type (VI) sont les produits de réaction des composés de type (I) ou éventuellement (II) avec des dérivés contenant une amine primaire ou secondaire ou un alcool.

Un groupe de composés avantageux est constitué par ceux de formule (VI) dans laquelle $1 \leq n \leq 4$, et GP est un groupement uréthane ou acyle défini selon la revendication 12, et tout particulièrement les composés suivants pour lesquels v , et t sont compris entre 1 et 10, et préférentiellement égal à 1 ou 2, et notamment ceux pour lesquels GP= Boc et Fmoc et O_2 :

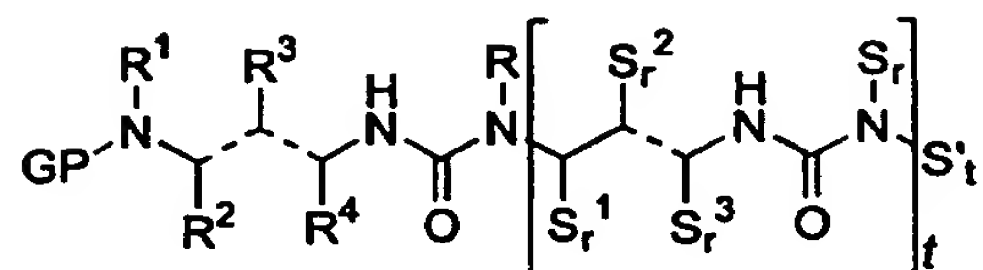
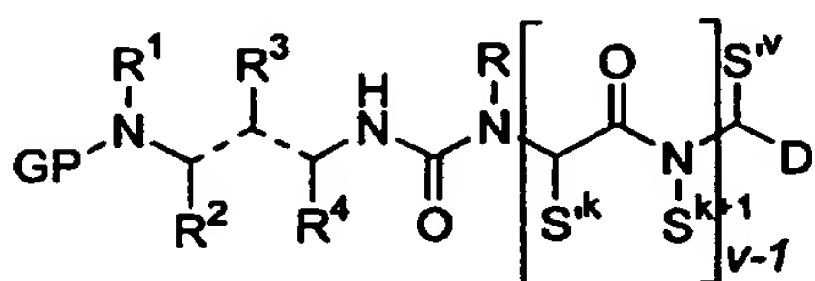
n=1



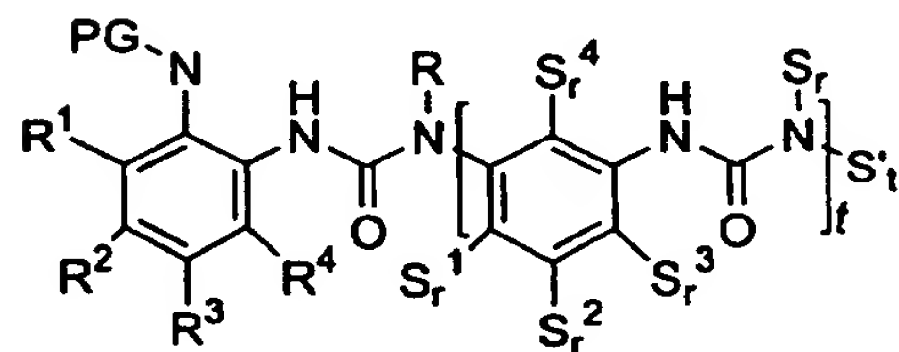
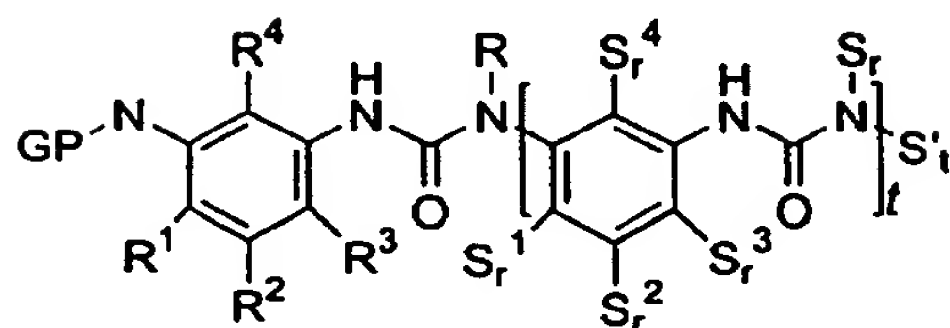
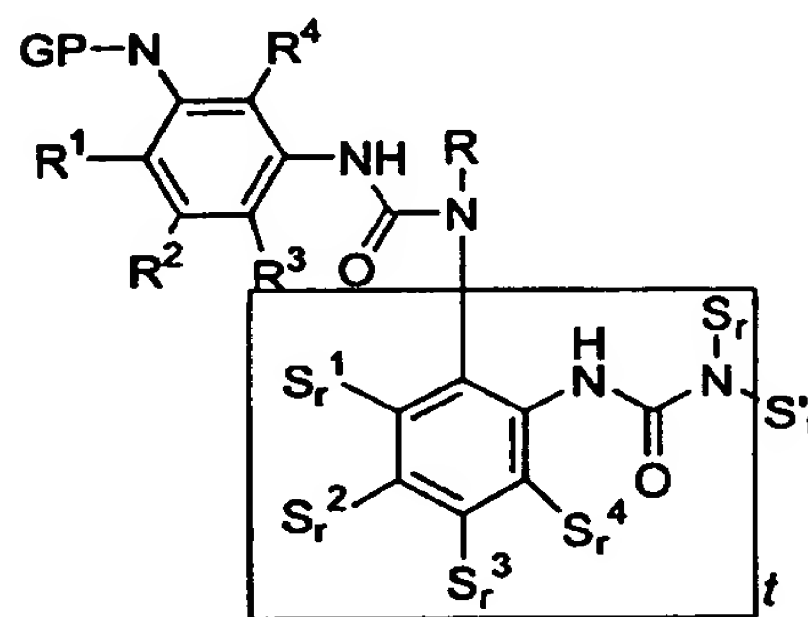
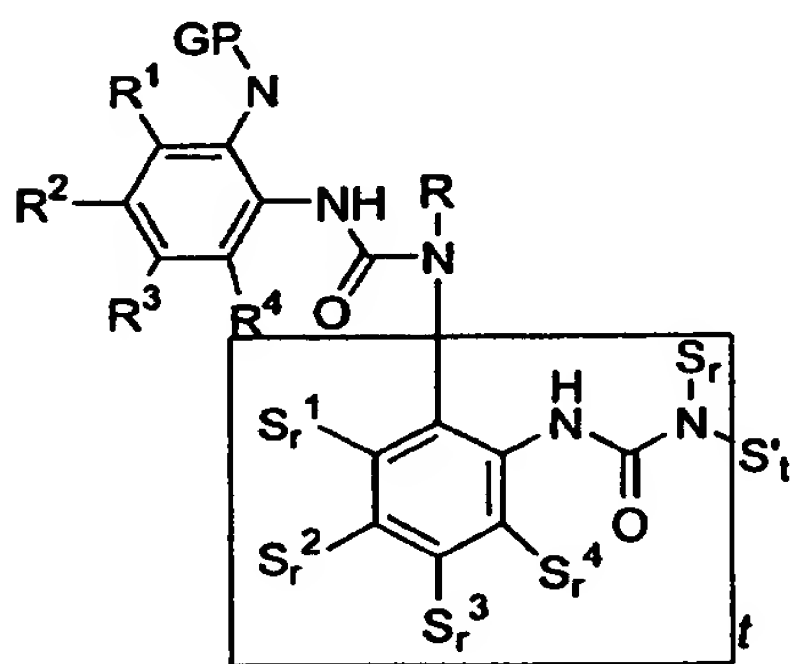
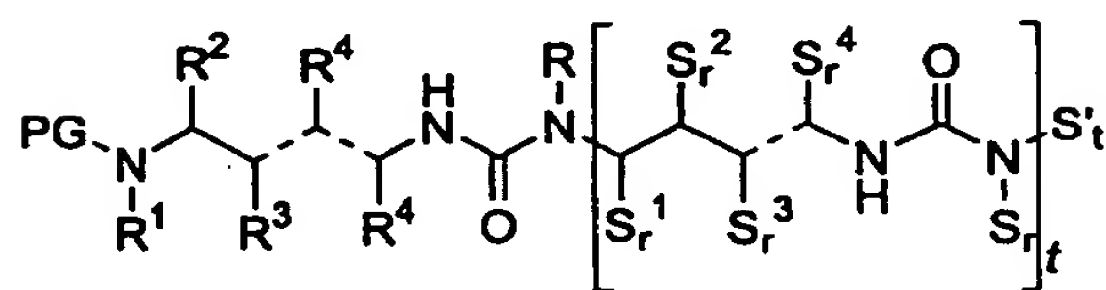
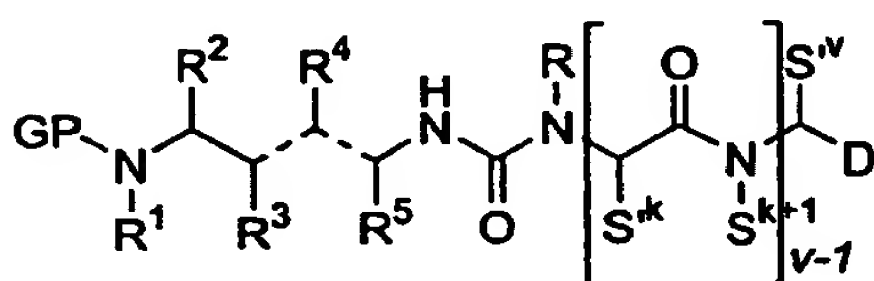
n=2



n=3

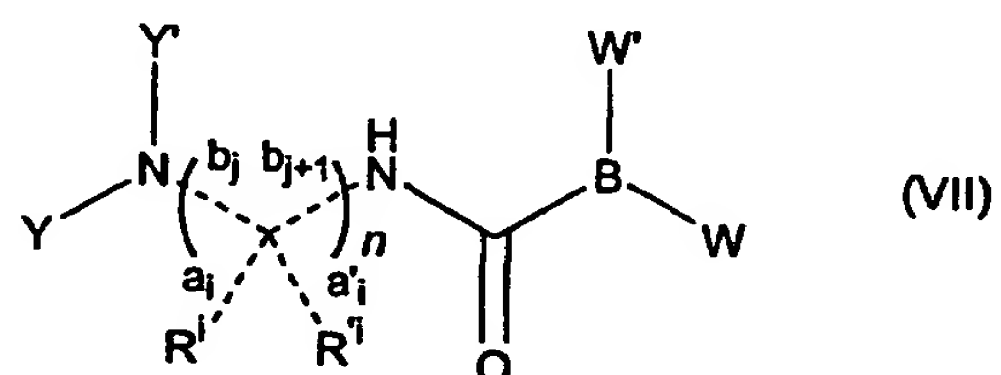


n=4

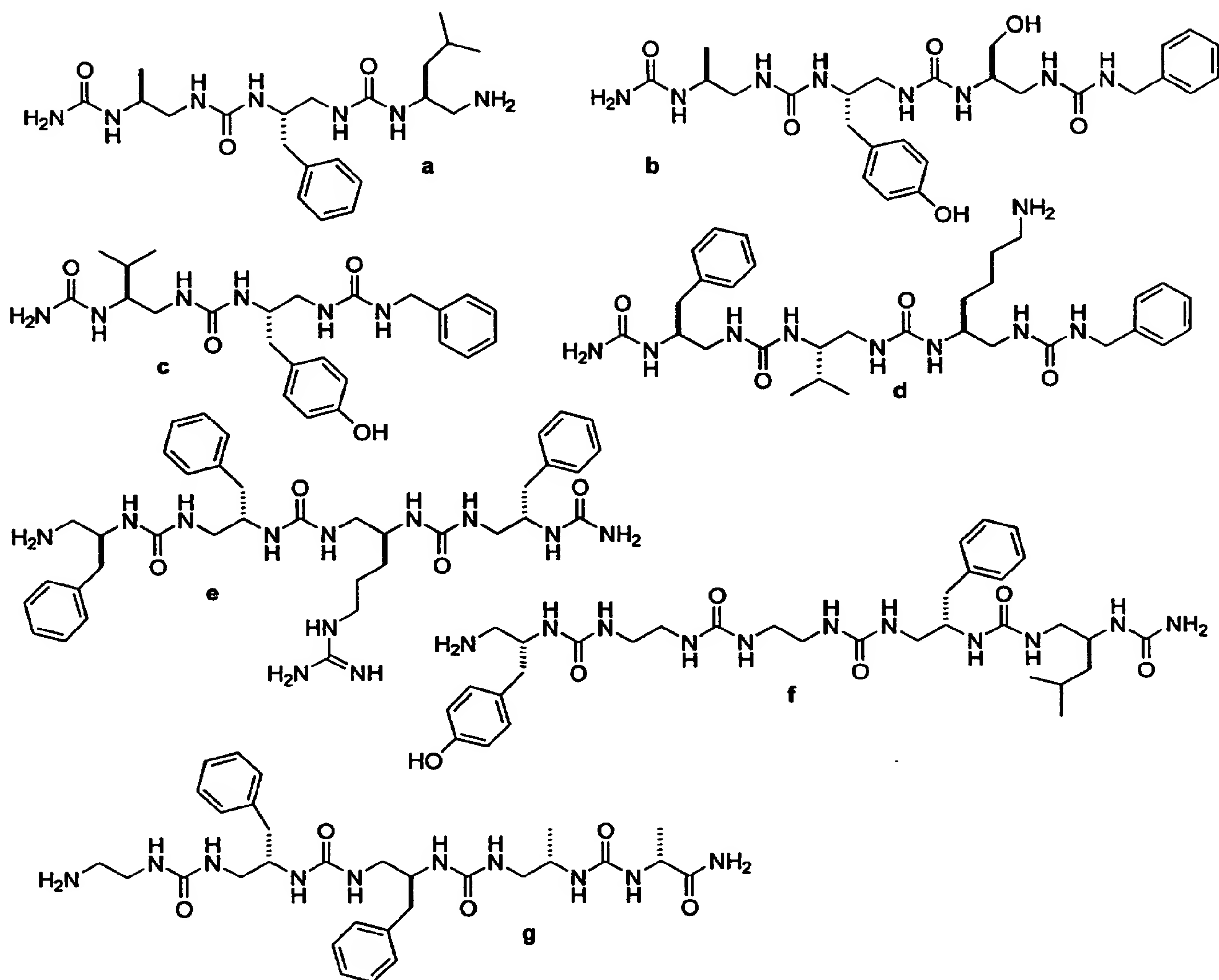


les traits en pointillés correspondant à des liaisons simples ou doubles, sous réserve que deux doubles liaisons ne soient pas contiguës.

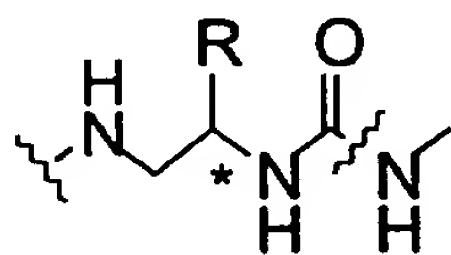
L'invention concerne également des composés de formule (VII)



dans laquelle Y, Y', Rⁱ, Rⁱ, B, W, W', a_i, a'_i, b_j, b_{j+1}
 ont les significations indiquées ci-dessus, sous réserve que les composés de formule
 suivante soient exclus :



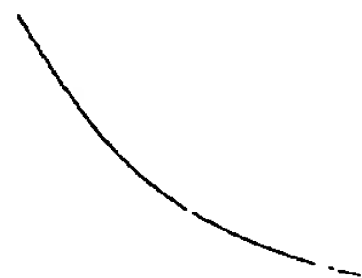
et sous réserve que le composé de formule (VII) soit différent des analogues du peptide Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH, contenant un ou plusieurs dérivés comme défini ci-dessous mimant la chaîne latérale des acides aminés présent dans le peptide et permettant l'introduction d'une ou plusieurs liaisons urée, c'est-à-dire que le composé de formule (VII) soit différent des composés suivants :

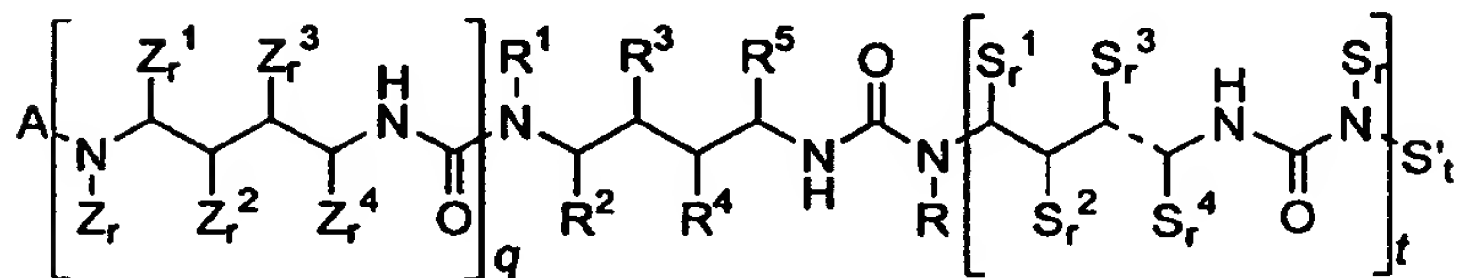


dans lesquels R représente un hydroxybenzyle, un atome d'hydrogène, un groupe benzyle, ou un groupe isobutyle.

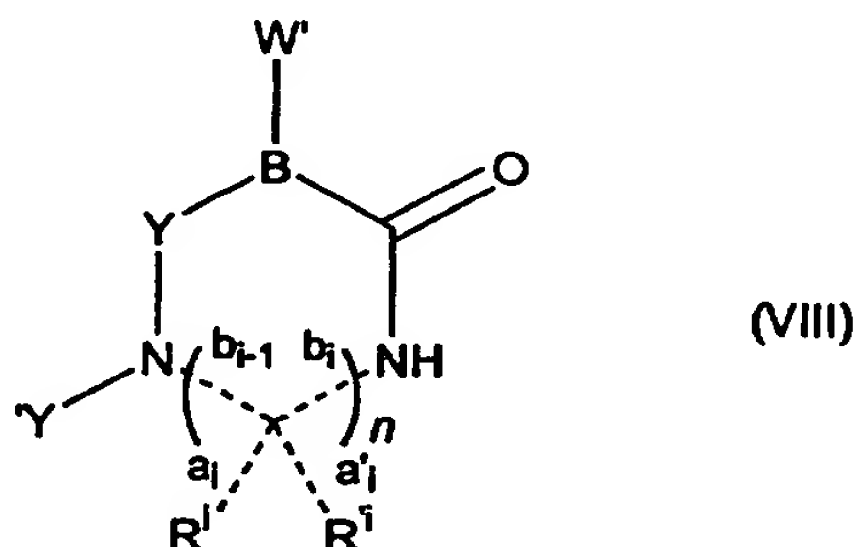
Les composés de type (VII) sont les produits de réaction des composés de type (III) ou éventuellement (IV) avec des dérivés contenant une amine primaire ou secondaire ou un alcool.

Un groupe avantageux de composés de formule (VII) est constitué par ceux dans lesquels $1 \leq n \leq 4$, et notamment les composés suivants pour lesquels v, t, m, et q sont compris de 1 à 10 et de préférence de 1 à 5 et plus particulièrement les composés suivants :





L'invention concerne également les composés de formule (VIII)



dans laquelle :

le nombre total d'atomes formant le cycle est supérieur à sept,

les groupes R^i , $R^{i\prime}$, Y' , W' , B ont les significations déjà indiquées ci-dessus,

le groupe Y dans ce nouveau cas pouvant être ou contenir :

I/ un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_e$

2/ $-\text{CONHR}_e$

3/ $-\text{COOH}$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{OR}$

6/ $-\text{NHR}_e$

7/ $-\text{NH}_2$

8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_e$

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone,

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

II/ un groupement aryle

III/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

(sur B←) -C(Z'₁)(Z''₁)-Ψ₁[*]-...- Ψ_{k-1}[*] (Z_k)-C(Z'_k)(Z''_k)-Ψ_k[*]-... Ψ_{p-1}[*]C(Z'_p)(Z''_p)-CO-(→ sur NY')

- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- Z_k, Z'_k, et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :
un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminés choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_b

2/ -CONHR_b

3/ -COOH

4/ -OH, OR_b

5/ -NHR_b

6/ -NH₂

7/ -NH(CO)R_b

8/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle de 1 à 10 atomes de carbone,

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

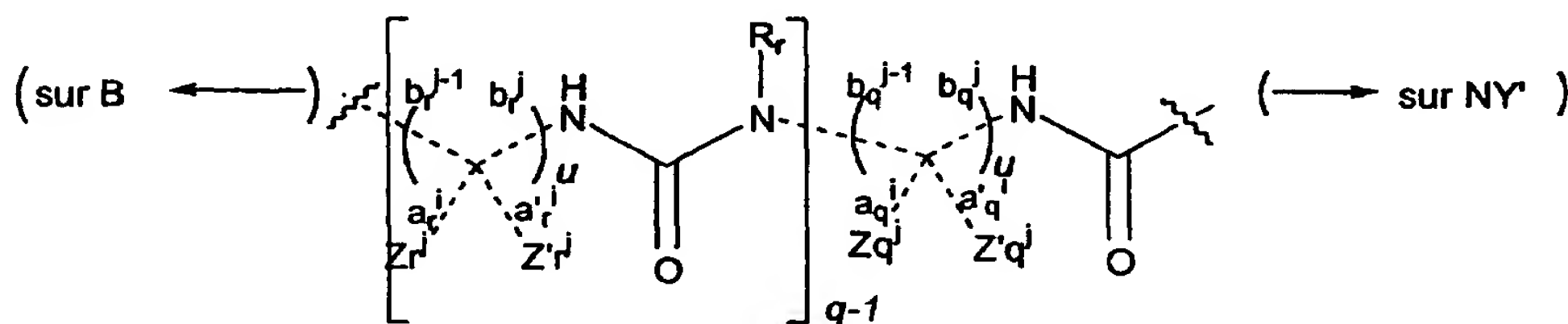
un halogène

-COOR_b

-CONHR_b

-CONH₂

-CH₂COOR_b



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et de préférence de 1 à 10,

- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur compris de 2 à $u+1$,

- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à $q-1$.

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sont réserve que :

* b_q^1 et b_q^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s)

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

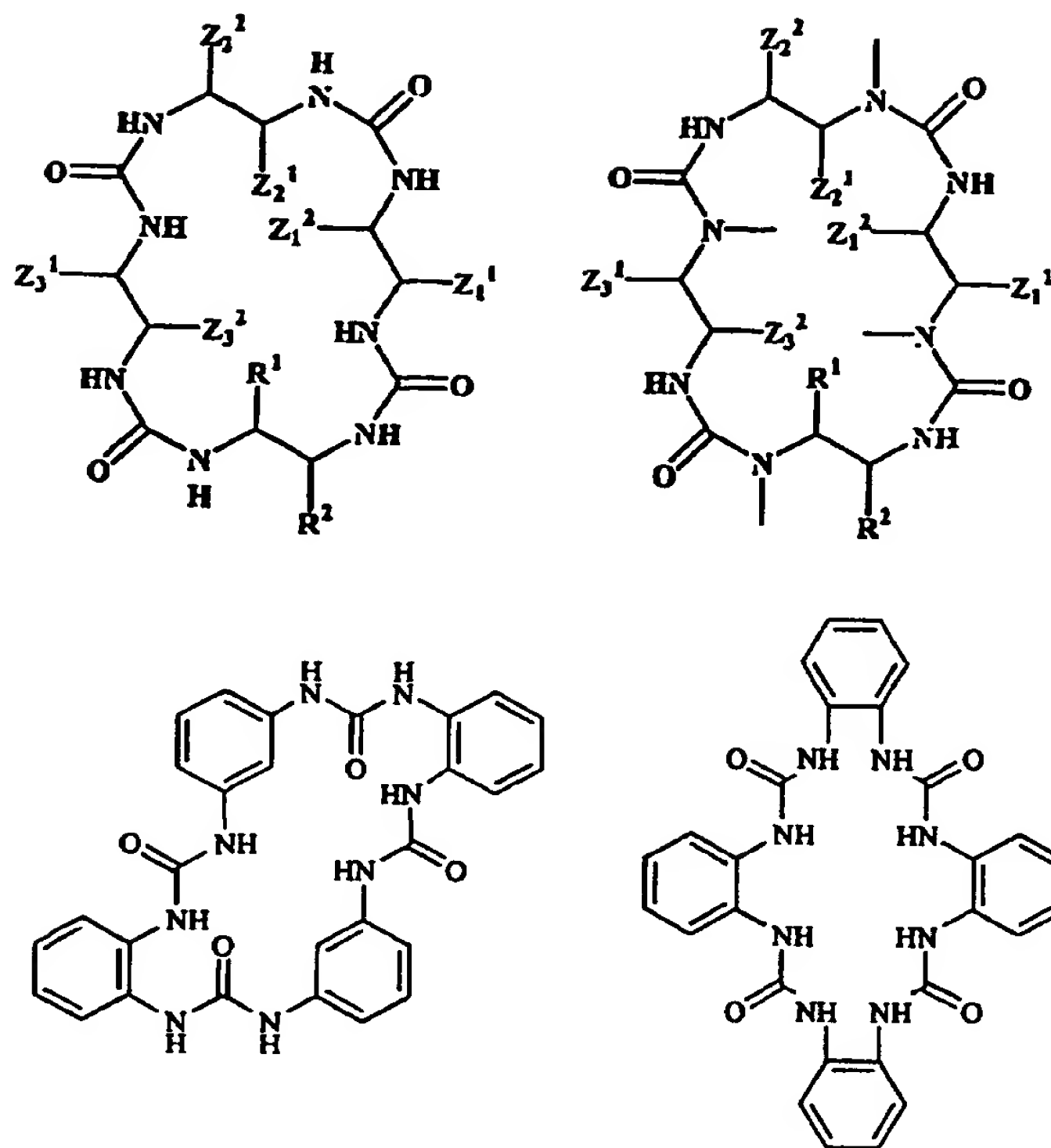
* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

$\Rightarrow Z_r, Z_r^j, Z_r'^j$ ont les significations indiquées à propos de R^1, R^i, R'^i tels que définis ci-dessus.

Les composés de type (VIII) sont des composés cycliques obtenus à partir des composés de type (III) ou (IV) et par réaction intra moléculaire avec une amine libérée après élimination d'une protection temporaire.

Un groupe avantageux de composés de formule (VIII) est constitué par ceux dans lesquels $1 \leq n \leq 4$, et notamment les composés suivants pour lesquels h, v, t, p, m, et q sont compris de 1 à 10 et de préférence de 1 à 5, et plus particulièrement les composés suivants :



dans lesquelles R^1 et R^2 ont les significations indiquées ci-dessus et dans lesquelles Z_1^1 , Z_1^2 , Z_2^1 , Z_2^2 , Z_3^1 et Z_3^2 ont les significations indiquées à propos de Z_r^j

Dans les composés de formule (III), (IV), (V), (Vbis), (VI) et (VII), le groupe aryle est avantageusement choisi parmi :

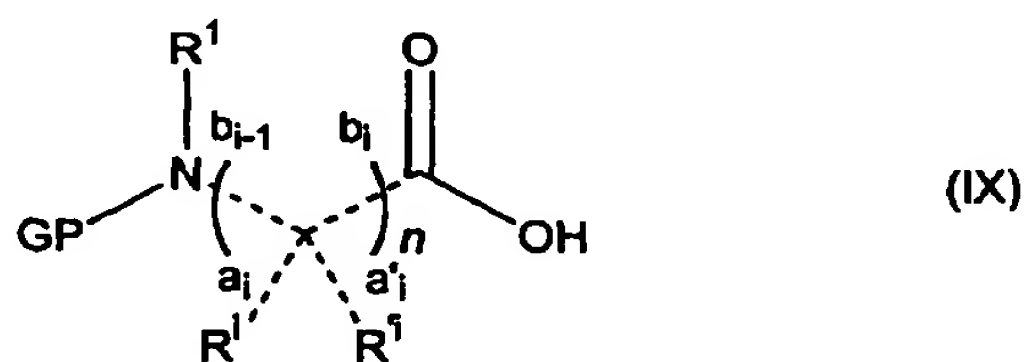
- 1/ phényle
- 2/ naphtyle
- 3/ indényle
- 4/ thiophényle
- 5/ benzothiophényle
- 6/ furanyle
- 7/ benzofuranyle
- 8/ pyridyl
- 9/ indolyle
- 10/ pyrrollyle

ou le groupe aryle non-substitué ou substitué avec 1 à 6 substituants choisi notamment parmi :

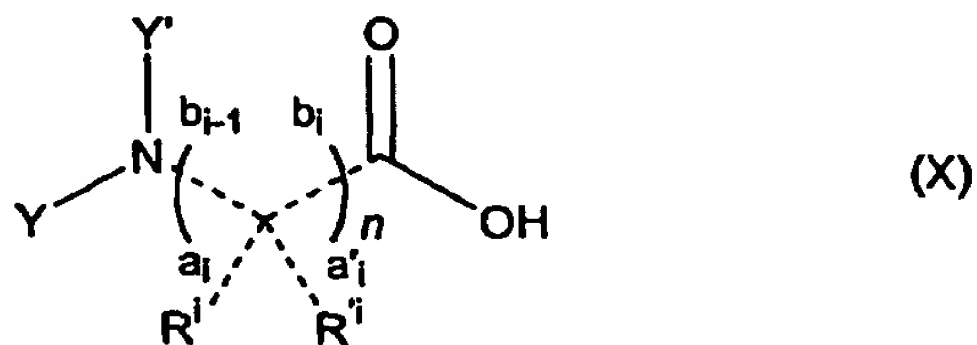
- 1/ alkyle de 1 à 10 atomes de carbone
- 2/ halogène
- 3/alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone
- 4/ hydroxyle
- 5/ amine de 1 à 10 atomes de carbone
- 6/ ester de 1 à 10 atomes de carbone
- 7/ nitrile
- 8/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 9/ nitro
- 10/ urée de 1 à 10 atomes de carbone
- 11/amide de 1 à 10 atomes de carbone
- 12/guanidine

Les composés de formule (I) (II), (III), (IV), (V) ou (Vbis) peuvent être préparés selon le procédé suivant, à partir respectivement :

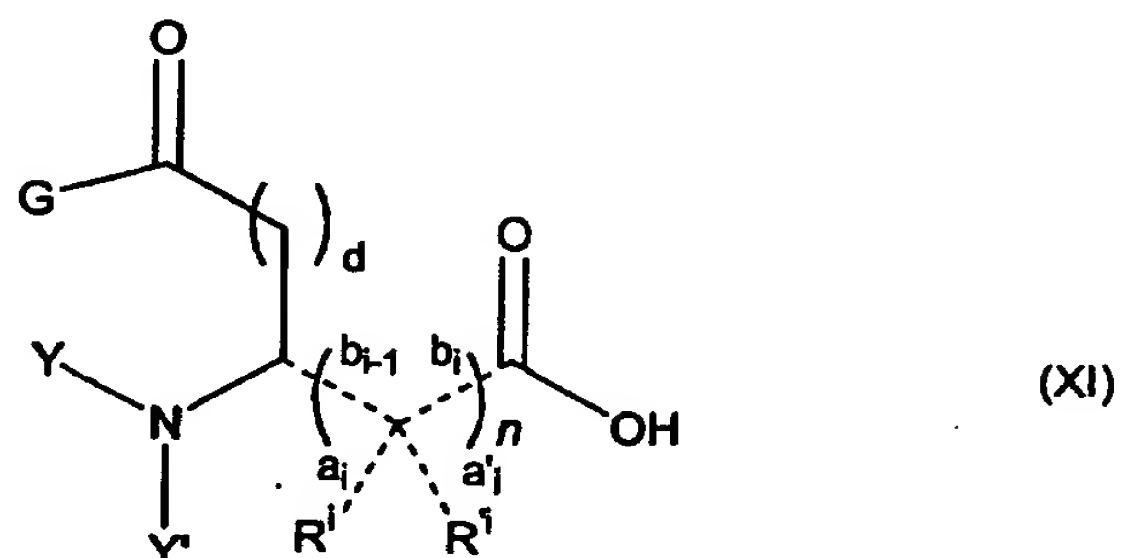
- des composés de formule (IX) (pour les composés de formule (I) et (II))



- des composés de formule (X) (pour les composés de formule (III) et (IV))

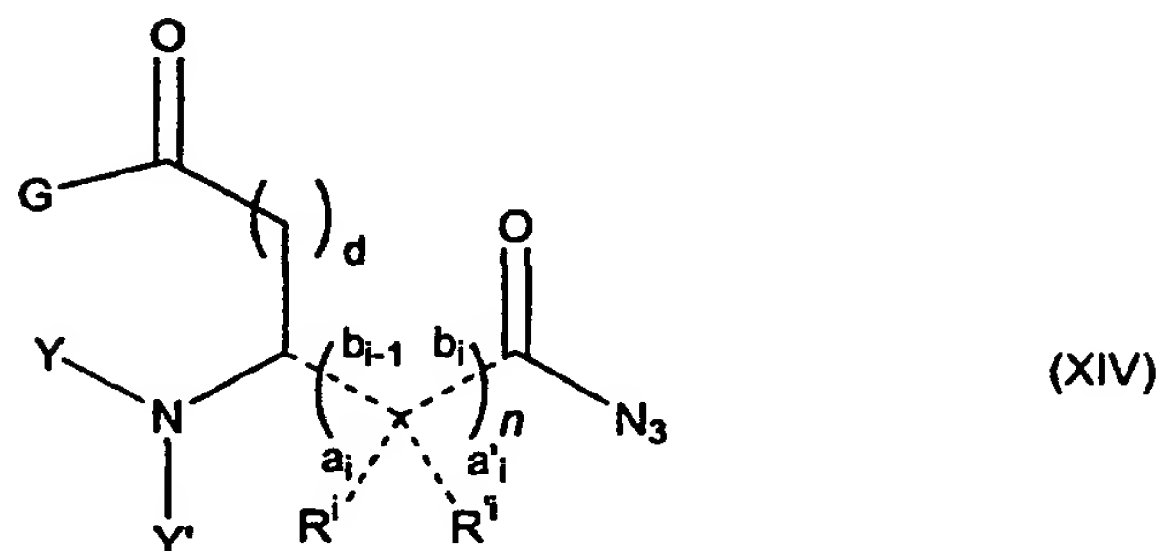
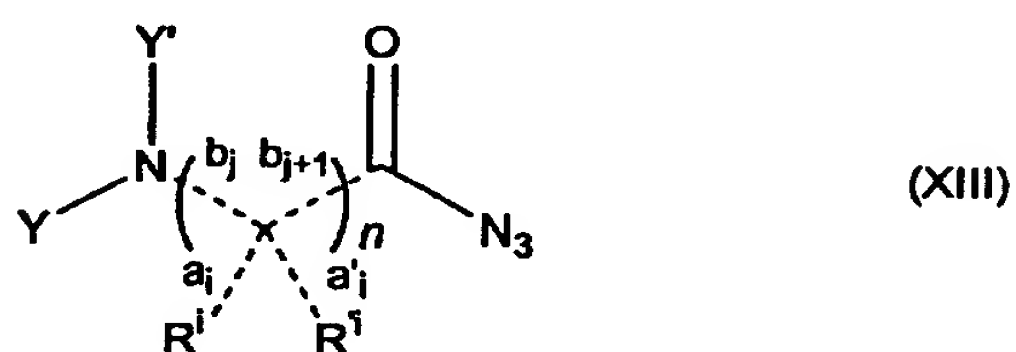
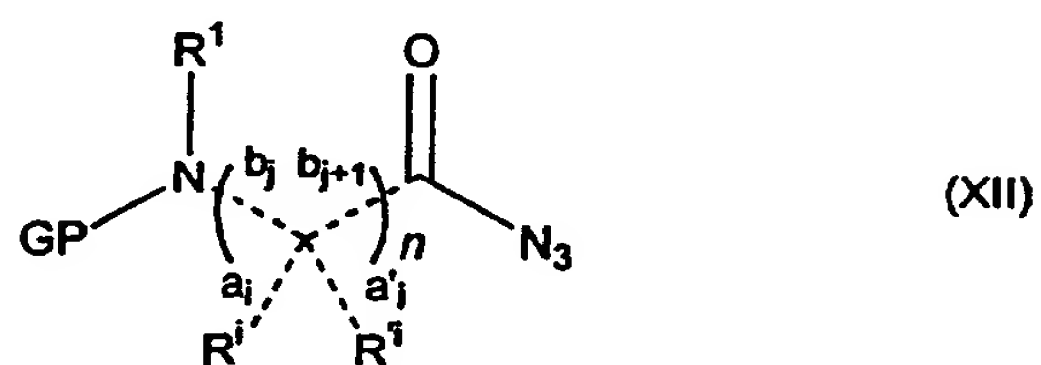


- des composés de formule (XI) (pour les composés de formule (V) et (Vbis))



comprenant

a) une étape de transformation de l'acide (IX) ou (X) ou XI
en acyl azide correspondant (XII) ou (XIII) ou (XIV) respectivement,



par exemple, par traitement de l'anhydride mixte (formé par réaction de l'acide IX, X ou XI avec du chloroformiate d'éthyle ou d'isobutyle en présence d'une amine tertiaire telle que la NMM (N-méthylmorpholine), la DIEA (di-isopropyléthylamine),

ou encore Et_3N dans le THF (tétrahydrofurane) à -15°) avec une solution d'azide de sodium,

(b) une étape de transformation de l'acyle azide (XII) ou (XIII) ou (XIV) par réarrangement de Curtius en isocyanate correspondant (II) ou (IV) ou (Vbis) respectivement,

par exemple en chauffant une solution de l'acyle azide dans un solvant approprié, notamment le toluène ou xylène (par exemple à 65°C), la formation de l'isocyanate pouvant être suivie par observation du dégagement gazeux dans le ballon, la fin du dégagement gazeux signifiant la complétion du réarrangement de Curtius,

(c) une étape de traitement de l'isocyanate (II), (IV) ou (V bis), de préférence non isolé, celui-ci se retrouvant en solution, par exemple dans le toluène chaud (65° par exemple), avec l'un des dérivés de la liste suivante :

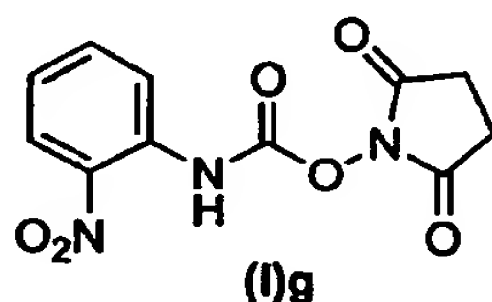
- N-hydroxysuccinimide
- phénol
- pentafluorophénol
- pentachlorophénol
- p-nitrophénol
- 2,4-dinitrophénol
- 2,4,5-trichlorophénol
- 2,4-dichloro-6-nitrophénol
- hydroxy-1,2,3-benzotriazole
- imidazole
- tetrazole
- 1-oxo-2-hydroxydihydrobenzotriazine (HODhbt)
- 7-aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)
- 4-aza-1-hydroxybenzotriazole (4-HOAt)

(permettant d'obtenir un synthon pré-activé) et éventuellement une base telle que la pyridine, pour obtenir un carbamate de formule (I), III ou (V), lequel est ensuite avantageusement isolé, de préférence par cristallisation ou par purification, notamment

sur colonne de silice, ou par HPLC ou par lavage aqueux, acide ou basique après dissolution dans un solvant organique.

Les composés de formule VI, VII ou VIII peuvent être préparés selon le procédé comprenant la réaction de composés contenant des amines primaires ou secondaires avec l'un des produits de formule (I), (II), (III), (IV), (V) ou (Vbis) définis ci-dessus, par exemple dans un solvant tel que DMF, H₂O /acétone, THF ou dichlorométhane avec ou sans l'adjonction d'une base telle que Et₃N, DIEA, NMM, Na₂CO₃.

Figure 1 : La figure 1 correspond à la structure aux rayons X du carbamate I/g répondant à la formule suivante :



L'invention est illustrée ci-après par les exemples I et II, qui n'ont aucune valeur limitative.

Dans l'exemple 1, la réaction des dérivés *O*-succinimidyl-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-ethylcarbamate avec des amines primaires aliphatiques ou aromatiques, des amines secondaires, ou bien des dérivés d'acides α - ou β -aminés, conduit rapidement aux dérivés d'urée ou aux oligomères d'urée attendus avec de bons rendements. Dans l'exemple 2, les dérivés *O*-succinimidyl-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-ethylcarbamate utilisés de manière répétitive en phase solide permettent d'obtenir les pseudopeptides urée et les oligomères d'urée souhaités avec de bons rendements.

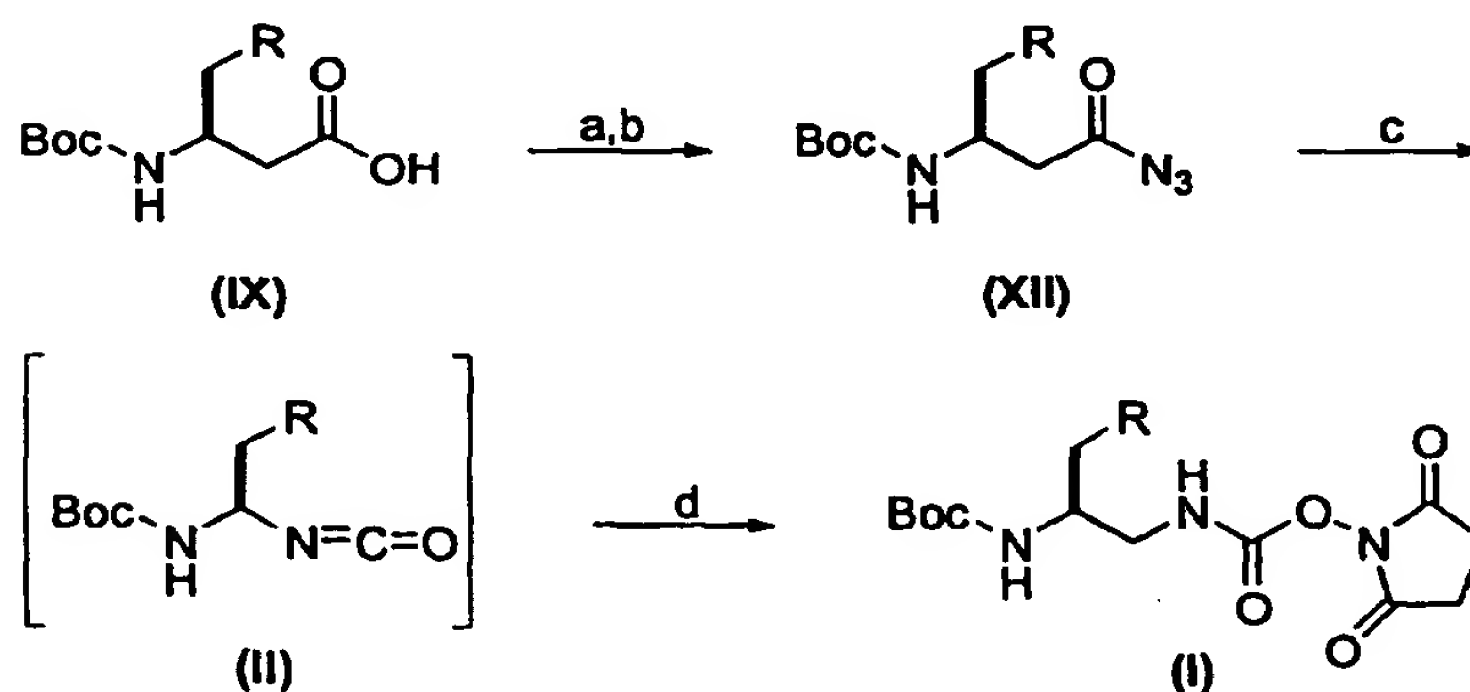
EXEMPLE I

Une synthèse efficace des dérivés *O*-succinimidyl-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-ethylcarbamate (I) est décrite ainsi que leur utilisation comme monomères activés dans la synthèse d'urées di- et tri-substituées et d'oligomères d'urée. Les acides β -aminés *N*-

Boc-protégés (IX) sont d'abord transformés en dérivés acyl azides (XII) correspondant. L'isocyanate formé par réarrangement de Curtius des composés (XII) est immédiatement traité avec du *N*-hydroxysuccinimide en présence de pyridine pour donner les carbamates (I) (voir formule du schéma I) correspondant (50-64%). Ces carbamates sont des composés stables et cristallins qui réagissent spontanément avec des amines primaires et secondaires à température ambiante pour donner les urées (VI)e (79-87%). A titre d'exemple, la synthèse du dérivé tri-urée *N*-Boc-protégé (VIg a également été réalisée par elongation pas à pas en utilisant le carbamate (I)b.

Les acides β -aminés *N*-Boc-protégés (IX) sont d'abord transformés en acyl azides correspondant (XII) par réaction de leur anhydride mixte (préparé avec EtOCOCI/*N*-méthylmorpholine) avec NaN_3 . Les isocyanates (II), générés in-situ par chauffage de l'acyl azide (XII) dans le toluène à 65° sont traités immédiatement avec du *N*-hydroxysuccinimide (1 equiv.) en présence de pyridine (1 equiv) pour donner le carbamate (I). Cette séquence de réaction à partir de (IX) est généralement complète en moins d'une heure (Schéma 1).

Schéma 1



Réactifs: (a) *i*-BuOCOCl, NMM, THF, -20°C ; (b) NaN_3 , H_2O ; (c) Toluene, 65°C ; (d) *N*-hydroxysuccinimide, pyridine.

Les *O*-succinimidyl carbamates (I) cristallisent dans la plupart des cas directement de la solution de toluène à température ambiante et sont obtenus simplement par filtration dans des rendements satisfaisants. Une recrystallisation dans le toluène ou un autre solvant approprié permet d'obtenir les échantillons purs pour analyse. Il est intéressant de remarquer que les conditions douces employées sont compatibles avec l'utilisation de chaînes latérales fonctionnalisées. (Tableau 1).

Tableau 1. Conversion des β -amino acides (IX) en *O*-succinimidyl carbamates (I)

R =	Produit I	Rendement (%) ^a	Pf ($^{\circ}\text{C}$)	HPLC t_R (min) ^b
H	Ia	55	132-134	6.95
Me	Ib	60	153-155	8.00
<i>i</i> -Pr	Ic	51	125-127	10.80
Bn	Id	55	163-164	12.79
$\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{Bzl})$	Ie	58	115-117	13.47
$\text{CH}(\text{Me})\text{OBzl}$	If	64	109-110	14.59

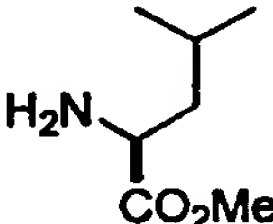
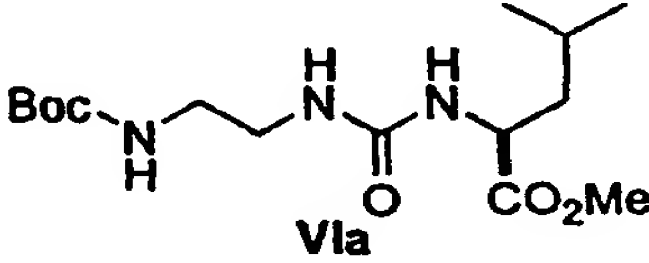
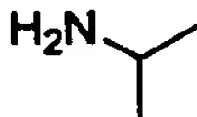
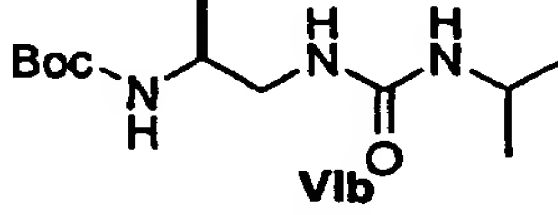
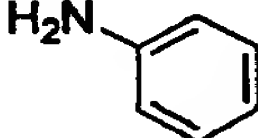
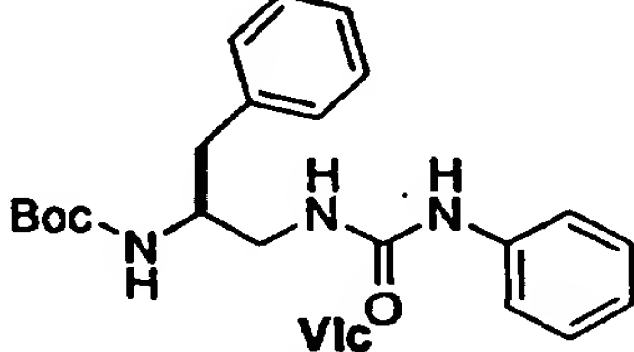
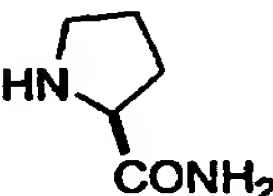
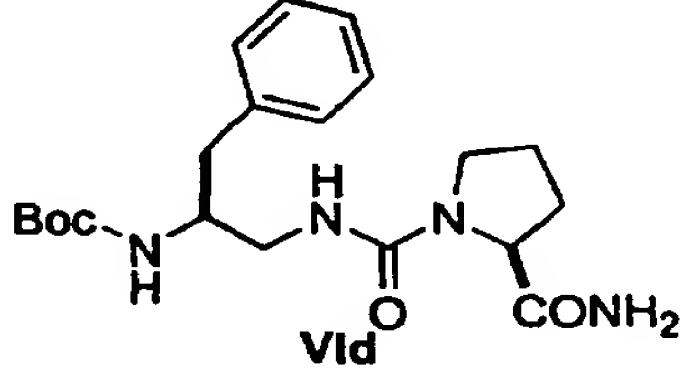
^a Rendement de I après recrystallisation. ^b gradient linéaire de A (0.1% CF_3COOH in H_2O) et B (MeCN contenant 0.08% CF_3COOH), 20-80% B, 20 min. Le composé de formule I est celui indiqué dans le schéma I ci-dessus.

En partant du 2-nitrobenzoïque acide⁸, le *O*-succinimidyl carbamate (I)g correspondant a pu être isolé avec 71% de rendement après recrystallisation dans l'acétate d'éthyle. La structure aux rayons X du carbamate (I)g (Figure 1) montre que la molécule possède une conformation étendue avec une liaison hydrogène intra moléculaire entre les groupement nitro et carbamate adjacents ($\text{N}_2 \cdots \text{O}_2$, 2.62 Å). Le cycle succinimidyl est tourné d'environ 77° par rapport au plan du cycle phényle.

Les carbamates (I) et (I)g sont des solides cristallins, stables qui peuvent être conservés pendant des mois à 4°C sans dégradation. Afin d'étudier les possibilités et les

limites—des monomères activés de l'invention pour la préparation d'urées symétriques substituées, différentes amines et acides aminés ont été traités avec les carbamates (I). Les résultats sont montrés dans le Tableau 2.

Tableau 2

Formation des urées substituées (VI) à l'aide des carbamates (I)					
Entrée	Carbamate	Amine	Temps (min) ^a	Urée VI	Rendement (%) ^b
1	Ia		20	 VIa	78
2	Ib		20	 VIb	85
3	Id		20	 VIc	87
4	Id		30	 VIId	89

^a Conditions de réaction: carbamate (3 mmol), amine (3-4 mmol), base de Hunig (3 mmol), DMF (5 ml), ta. ^b rendement après purification.

On a trouvé que les carbamates (I) réagissent avec les amines primaires ou des acides aminés en présence de la base de Hunig à température ambiante pour donner les dérivés urée correspondant (VI) avec de bons rendements (tableau 1, entrée 1, 2). La réaction est très rapide et tout le produit de départ est généralement consommé en vingt minutes. Le *N*-hydroxysuccinimide est le seul produit secondaire formé pendant la réaction et est facilement éliminé par un lavage aqueux. Dans les même conditions, les amines aromatiques comme l'aniline (entrée 3) et une amine secondaire (entrée 4)

1



Section Experimentale

Généralités. Les dérivés d'acide aminés ont été achetés chez Neosystem ou Novabiochem. THF est distillé avec Na/benzophenone sous argon avant utilisation. Le toluène est distillé sur P₂O₅ et conservé sur tamis moléculaire 4Å. L'aniline a été passée sur colonne d'alumine avant utilisation. Les Boc- β^3 -acides aminés ont été préparés selon les procédures de la littérature¹⁰ par homologation de Arndt-Eistert des acides aminés protégés commerciaux. Les réactions ont été conduites sous pression d'argon. L'analyse HPLC a été réalisée sur colonne Nucleosil C₁₈ (5 m, 3.9 x 150 mm) en utilisant un gradient linéaire de A (0.1% CF₃COOH in H₂O) et B (MeCN) à un débit de 1.2 ml/min avec détection UV à 214 nm.

Procédure générale pour la préparation des *O*-succinimidyl carbamates (I). Le β -acide aminé *N*-protégé (10 mmol) est dissout dans le THF (30 ml) sous Argon et refroidi à -20°. Après addition de *i*-BuOCOC₂H₅ (11 mmol) et de NMM (11 mmol, 1.1 equiv.), le mélange réactionnel est agité à -20° pendant 20 min. La suspension blanche résultante est réchauffée jusqu'à -5°, et est traitée avec une solution (5 ml) de NaN₃ (25 mmol). Le mélange est ensuite agité pendant 5 min, dilué avec EtOAc, lavé avec NaCl saturé, séché sur MgSO₄ et concentré sous pression réduite pour donner l'acyl azide (XI) qui est utilisé sans purification ultérieure. Le toluène est ensuite ajouté sous argon et la solution résultante est chauffée à 65°C sous agitation. Une fois que le dégagement gazeux a cessé (ca 10 min), le *N*-hydroxysuccinimide (10 mmol) et la pyridine (10 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 5 min à 65°C et refroidi à température ambiante. Dans la plupart des cas, le produit désiré cristallise dans la solution de toluène et est collecté par filtration. Une recristallisation dans le toluène permet d'obtenir le *O*-succinimidyl carbamate pur. Sinon le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié par recristallisation dans le solvant approprié.

***O*-succinimidyl-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-ethylcarbamate ((I)a).** L'acide 3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-propanoïque (3.78 g, 20 mmol) est transformé en suivant la procédure générale. Une recristallisation dans le toluène donne (I)a (3.3g, 50%), constitué par des cristaux incolores ; pf. 132-134°C; HPLC *t*_R 6.95 min (gradient

linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-D_6): 1.38 (s, 9H), 2.76 (s, 4H), 3.00-3.11 (m, 4H), 3.78-3.93 (m, 1H), 6.87 (br t, 1H); 8.27 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CD_3CN): 171.7, 157.5, 153.1, 79.7, 42.7, 40.6, 28.6, 26.3. MS (MALDI-TOF) (Spectroscopie de masse : matrix assisted laser desorption ionization – time of flight) m/z 340 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 324 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Analyse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 47.84; H, 6.36; N, 13.95. Trouvée : C, 48.09; H, 6.65; N, 14.00.

(S)-O-succinimidyl-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-propylcarbamate ((I)b).

Boc- β^3 -HAla-OH (3.25 g, 16 mmol) est transformé en suivant la procédure générale. Une recristallisation dans le toluène donne (I)a (3.05 g, 60% qui est un solide blanc; pf. 153-155°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 14.4$ (c 1.03, MeCN); HPLC t_{R} 8.00 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.73 (s, 4H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 5.25 (br d, 1H), 6.54 (br t, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CD_3CN): 171.7, 156.7, 153.3, 79.6, 47.7, 47.4, 28.7, 26.3, 18.4. Analyse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 49.52; H, 6.71; N, 13.33. Trouvée: C, 49.45; H, 6.57; N, 13.18.

(S)-O-succinimidyl-2-(tert-butoxycarbonylamino)-(II)-methyl-

butylcarbamate ((I)c). Boc- β^3 -HVal-OH (1.27g, 5.5 mmol) est transformé en suivant la procédure générale. Une recristallisation dans le toluène donne (I)c (956 mg, 51%) qui est un solide blanc; pf. 125-127°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 41.2$ ($c = 1.15$, THF, CHCl_3); HPLC t_{R} 10.80 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.65-1.78 (m, 1H), 2.73 (s, 4H), 3.11-3.52 (m, 3H), 5.18 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.46 (br t, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CD_3CN): 171.7, 157.7, 153.5, 79.3, 56.7, 44.8, 31.0, 28.7, 26.3, 19.8, 18.3. MS (MALDI-TOF) m/z 383 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 367 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 52.47; H, 7.34; N, 12.24. Trouvée : C, 52.26; H, 7.13; N, 11.92.

(S)-O-succinimidyl-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-phenyl-propylcarbamate ((I)d). Boc- β^3 -HPhe-OH (8.27g, 29.5 mmol) est transformé en suivant la procédure générale. Une recristallisation dans le toluène donne (I)d (6.6g, 57%) qui est un solide

blanc; pf. 163-164°C; $[\alpha]_D^{25} - 15$ (c 1.17, MeCN); HPLC t_R 12.79 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): 1.33 (s, 9H), 2.68-2.90 (m, 6H), 3.16-3.37 (m, 2H), 3.78-3.93 (m, 1H), 5.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (br t, 1H); 7.16-7.34 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CD_3CN): 171.7, 157.3, 153.3, 139.4, 130.3, 129.4, 127.4, 79.6, 53.2, 46.3, 39.0, 28.6, 26.3. MS (MALDI-TOF) m/z 430 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 414 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Analyse calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 58.30; H, 6.44; N, 10.74. Trouvée : C, 58.17; H, 6.38; N, 10.69.

(S)-O-succinimidyl-3-(benzyloxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-propylcarbamate ((I)e). Le Boc- β^3 -HAsp(Bzl)-OH (2.53g, 7.5 mmol) est transformé en suivant la procédure générale. Une recristallisation dans le toluène donne (I)d (1.94g, 58%) qui est un solide blanc; pf. 115-117°C; $[\alpha]_D^{25} - 16.3$ (c 1.3, THF); HPLC t_R 13.47 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): 1.46 (s, 9H), 2.47-2.58 (m, 2H); 2.73 (s, 4H), 3.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.96-4.08 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.45 (br d, $J = 6.2$ Hz, 1H); 6.54 (br t, 1H); 7.29-7.41 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CD_3CN): 26.3, 28.7, 37.6, 45.8, 48.9, 67.2, 80.0, 118.3, 129.1, 129.6, 137.3, 153.4, 156.5, 171.6, 171.7. MS (MALDI-TOF) m/z 488 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 472 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Analyse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$: C, 56.12; H, 6.05; N, 9.35. Trouvée : C, 55.89; H, 6.01; N, 9.32.

(S)-O-succinimidyl-3-(benzyloxy)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-propylcarbamate ((I)f). Le Boc- β^3 -HThr(Bzl)-OH (2.31g, 7.14 mmol) est transformé en suivant la procédure générale. Une recristallisation dans AcOet/hexane donne (I)d (2.0g, 64%) qui est un solide blanc; pf. 109-110°C; $[\alpha]_D^{25} + 8.6$ (c 1.07, CH_3CN); HPLC t_R 14.59 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.73 (s, 4H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.61-3.76 (m, 2H), 4.51 (Abq, $J = 11.5$ Hz, 2H), 5.21 (br d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.49 (br t, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CD_3CN): 16.4, 26.3, 28.6, 44.1, 55.3, 71.5, 75.1, 128.5, 128.8, 129.3. MS (MALDI-TOF) m/z 475 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 459 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Analyse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 57.92; H, 6.71; N, 9.65. Trouvée : C, 58.02; H, 6.67; N, 9.81.

O-succinimidyl-(2-nitrophenyl)carbamate Ig (voir figure 1). L'acide 2-nitrobenzoïque (1.17g, 7 mmol) est transformé en suivant la procédure générale. Une recristallisation dans l'AcOEt donne Ig (1.39g, 71%) qui se présente sous forme de cristaux jaune clairs; pf. 166-167°C; HPLC t_R 9.45 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.89 (s, 4H), 7.26 (dt, 1H), 7.69 (dt, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 10.40 (br s). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 25.6, 120.8, 124.1, 126.2, 133.1, 136.2, 148.5, 169.2. MS (MALDI-TOF) m/z 318 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 302 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Analyse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 47.32; H, 3.25; N, 15.05. Trouvée : C, 47.45; H, 3.26; N, 15.07.

Formation des urés: procédure générale. Le *O*-succinimidyl carbamate (I) (1 mmol) et la base de Hunig (1 mmol) sont ajoutés à une solution de l'amine (1.3 mmol) dans 5 ml DMF. Après 10-30 min., le mélange réactionnel est dilué avec NaHCO_3 saturé et extrait avec AcOEt. La phase organique est lavée avec 1 N KHSO_4 , NaCl saturé, NaHCO_3 , NaCl saturé, séchée (MgSO_4) et évaporée. Une chromatographie et/ou une recristallisation donne l'urée (VI) pure.

Methyl (2*S*, 3*R*)-2-([2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl]-ureido)-3-methylpentanoate (Boc- $\text{G}^u\text{CH}_2\text{-Leu-OMe}$, (VI)a). Le carbamate (I)a (602 mg, 2 mmol) est traité avec $\text{HCl}\cdot\text{H-Leu-OMe}$ (436 mg, 2.4 mmol) suivant la procédure générale. Une recristallisation dans EtOAc/diisopropylether donne (VI)a (520 mg, 78%) qui se présente sous forme d'aiguilles incolores; fp. 86-89°C; $[\alpha]_D^{25} - 10.8$ (c 1.02, MeOH); HPLC t_R 11.39 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.45-1.75 (m, 3H), 3.16-3.32 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 4.36-4.47 (m, 1H), 5.34 (br t, $J = 5.2$, 1H), 6.14 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.76 (br t, $J = 5.0$, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 21.9, 22.9, 24.8, 28.4, 40.3, 41.3, 41.8, 51.7, 52.1, 79.4, 156.7, 158.5, 175.3. MS (MALDI-TOF) m/z 370 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 354 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 332 $[\text{M} + 1]^+$. Analyse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 52.94; H, 8.82; N, 12.35. Trouvée : C, 52.92; H, 8.68; N, 12.27.

(2S)-1-[2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-propyl]-3-(1-methyl-ethyl)-urea (Boc-A^uCH₂-*i*-Pr, (VI)b). Le carbamate (I)b (901 mg, 2.86 mmol) est traité avec *i*-PrNH₂ (511 mg, 6 mmol) suivant la procédure générale pour donner (VI)b (701 mg, 95%) qui est un solide blanc; fp. 101°C; $[\alpha]_D^{25} - 7.4$ (*c* 0.89, MeOH); HPLC t_R 8.71 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); ¹H-NMR (200 MHz, CD₃CN): 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.40 (s, 9H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.65-3.81 (m, 1H), 4.92 (br d, 1H); 5.1 (br t, 1H), 5.66 (br, 1H); ¹³C-NMR (50 MHz, CD₃CN): 158.4, 156.4, 79.4, 47.7, 46.2, 42.2, 28.5, 23.4, 23.3, 18.6. MS (MALDI-TOF) *m/z* 298 [M + K]⁺, 282 [M + Na]⁺. Analyse calculée pour C₁₂H₂₅N₃O₃: C, 55.57; H, 9.72; N, 16.20. Trouvée : C, 55.56; H, 9.82; N, 16.16.

(2S)-1-[2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-phenyl-propyl]-3-phenyl-urea (Boc-F^uCH₂-Ph, (VI)c). Le carbamate (I)d (500 mg, 1.28 mmol) est traité avec PhNH₂ (119 mg, 1.28 mmol) suivant la procédure générale. Une recristallisation dans CH₂Cl₂/hexane donne (VI)c (412 mg, 87%) qui est un solide blanc. fp. 154 °C; $[\alpha]_D^{25} + 10.3$ (*c* 1.03, MeOH); HPLC t_R 15.23 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.35 (s, 9H), 2.70 (dd, *J* = 8.0, 13.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 7.8, 13.7 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 8.6, 13.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 4.6, 17.1 Hz, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 7.16-7.34 (m, 10H). ¹³C-NMR (400 MHz, CD₃OD): 158.8, 158.6, 141.3, 140.1, 130.8, 130.2, 129.8, 127.7, 123.9, 120.7, 80.4, 54.6, 44.8, 40.3, 29.1, 28.8. MS (MALDI-TOF) *m/z* 408 [M + K]⁺, 392 [M + Na]⁺, 370 [M + 1]⁺. Analyse calculée pour C₂₁H₂₇N₃O₃: C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37. Trouvée : C, 68.19; H, 7.32; N, 11.47.

Boc-F^uCH₂-Pro-NH₂, (VI)d. Le carbamate (I)d (1.16g, 3 mmol) est traité avec HCl·H-Pro-NH₂ (540 mg, 3.6 mmol) suivant la procédure générale. Une chromatographie (CHCl₃/MeOH 10:1) donne (VI)d (1.16g, 88%) qui est un solide blanc; pf. 96-98 °C; $[\alpha]_D^{25} - 20.4$ (*c* 1.02, MeOH); HPLC t_R 10.02 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.36 (s, 9H), 1.88-2.17 (m, 4H), 2.59-2.83 (m, 2H), 2.96 (dd, *J* = 9.4, 13.6 Hz, 1H), 3.21-3.50 (m, 3H), 3.89-3.99 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 3.2, 8.1 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 5H). ¹³C-NMR (200 MHz,

CDCl_3): 24.7, 28.4, 28.8, 39.0, 45.7, 46.3, 51.6, 60.1, 79.6, 126.6, 128.6, 129.2, 137.4, 156.6, 157.8, 175.4. MS (MALDI-TOF) m/z 429 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 413 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 391 $[\text{M} + 1]^+$. Analyse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 61.52; H, 7.74. Trouvée : C, 61.78 H, 7.77.

Boc-A^uCH₂-A^uCH₂-*i*-Pr, (VI)e. Le produit (VI)b (650 mg, 2.5 mmol) est dissout dans CF_3COOH (0.25M) à 0°. Après agitation à température ambiante pendant 30 min et concentration sous pression réduite, le sel de trifluoroacetate est séché sous vide sous KOH et utilisé sans autre purification.

Le carbamate (I)b est traité avec une solution du sel de trifluoroacetate suivant la procédure générale. Une recristallisation dans EtOH/hexane donne (VI)e (630 mg, 70%) qui est un solide blanc. fp. 184-185°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 9.3$ (c 0.88, MeOH); HPLC t_R 8.52 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.05-1.12 (m, 12H), 1.42 (s, 9H), 2.92-3.24 (m, 4H), 3.56-3.84 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): 160.9, 160.7, 158.2, 80.0, 48.2, 47.8, 46.8, 46.4, 42.9, 28.5, 23.6, 23.5, 19.1, 18.6. Analyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$: C, 53.46; H, 9.25; N, 19.48. Trouvée : C, 53.62; H, 9.29; N, 19.43.

Boc-A^uCH₂-A^uCH₂-A^uCH₂-*i*-Pr, (VI)f. Le produit (VI)e (440 mg, 1.22 mmol) est dissout dans CF_3COOH (0.25M) à 0°. Après agitation à température ambiante et concentration sous pression réduite le sel de trifluoroacétate qui précipité par adjonction d'Et₂O est collecté par filtration, séché sous vide sur KOH est utilisé sans purification ultérieure.

A une solution de ce sel dans le DMF sont ajouté successivement (I)b and de la base de Hunig (637 mg, 3.66 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 min et du NaHCO_3 saturé est ajouté. Le précipité qui se forme est filtré, lavé avec NaHCO_3 sat. eau, et Et₂O et séché sous vide sur P_2O_5 pour donner (VI)f (350 mg, 62%) qui est un solide blanc. fp. 210-211°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 63.6$ (c 1.00, MeOH); HPLC t_R 8.53 min (gradient linéaire, 20-80% B, 20 min); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 1.03-1.12 (m, 15H), 1.44 (s, 9H), 2.55-2.85 (m, 3H), 3.21-3.39 (m, 3H), 3.61-3.95 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): 161.2, 161.1, 160.9, 158.7, 80.3, 48.2, 47.6, 47.5, 47.2, 47.1, 46.8, 43.0, 29.0, 23.8, 23.7, 19.5, 19.0, 18.7. MS (MALDI-TOF) m/z 499 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 483

$[M + Na]^+$, 461 $[M + 1]^+$. Analyse calculée pour $C_{20}H_{41}N_7O_5$: C, 52.27; H, 8.99; N, 21.33. Trouvée : C, 52.23; H, 9.00; N, 20.93.

Exemple II :

Préparation de dérivés *O*-succinimidyl-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-ethylcarbamate à partir d'Acides β -Aminés et application à la synthèse en phase solide d'oligourées et de pseudopeptide urée :

1/Préparation des carbamates de *O*-succinimidyle.

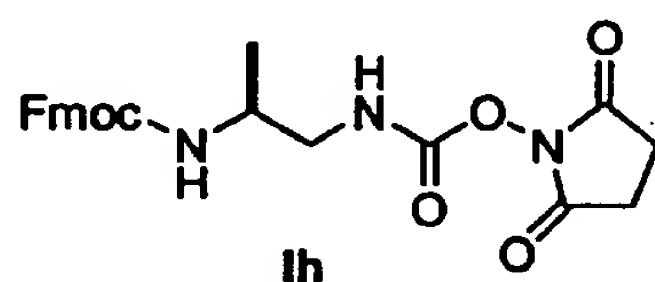
Une synthèse efficace des dérivés *O*-succinimidyl-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-ethylcarbamate est décrite ainsi que leur utilisation comme monomères activés dans la synthèse d'urées di- et tri-substituées et d'oligomères d'urée. Les acides β -aminés *N*-Fmoc-protégés sont d'abord transformés en dérivés acyl azides correspondant. L'isocyanate formé par réarrangement de Curtius de ces composés est immédiatement traité avec du *N*-hydroxysuccinimide en présence de pyridine pour donner les carbamates correspondant Ih et Ii (61-86%).

Procédure d'obtention des carbamate *O*-succinimidyl : Le β -acide aminé *N*-protégé (10 mmol) est dissout dans le THF (30 ml) sous Ar et refroidit à -20° . Après addition de *i*-BuOCOCl (11 mmol) et de NMM (11 mmol, 1.1 equiv.), le mélange réactionnel est agité à -20° pendant 20 min. La suspension blanche résultante est réchauffé jusqu'à -5° , et est traité avec une solution (5 ml) de NaN_3 (25 mmol). Le mélange est ensuite agité pendant 5 min, dilué avec EtOAc, lavé avec NaCl saturé, séché sur $MgSO_4$ et concentré sous pression réduite pour donner l'acyl azide qui est utilisé sans purification ultérieure. Le Toluène est ensuite ajouté sous argon et la solution résultante est chauffé à $65^\circ C$ sous agitation. Une fois que le dégagement gazeux a cessé (ca 10 min), Le *N*-hydroxysuccinimide (10 mmol) et la pyridine (10 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 5 min à $65^\circ C$ et refroidit à température ambiante. Dans la plupart des cas, le produit désiré cristallise dans la solution de toluène et est collecté par filtration. Une recristallisation dans le toluène

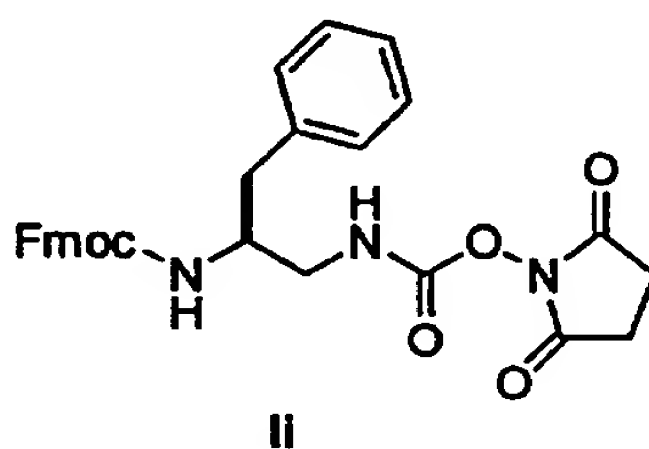
permet d'obtenir le *O*-succinimidyl carbamate pure. Sinon le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié par recristallisation dans le solvant approprié.

(*S*)-*O*-succinimidyl-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-propylcarbamate (Ih).

Fmoc- β^3 -HAla-OH (3.39 g, 10.46 mmol) est transformé en suivant la procédure. Une recristallisation dans le toluène donne le carbamate attendu (4.41 g, 86%) qui se présente sous forme de solide blanc.



(*S*)-*O*-succinimidyl-2-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-4-phenyl-propylcarbamate (Ii). Fmoc- β^3 -HPhe-OH (4.73g, 11.8 mmol) est transformé en suivant la procédure générale. Une recristallisation dans le toluène donne 4d (3.64g, 61%) qui se présente sous forme de solide blanc.



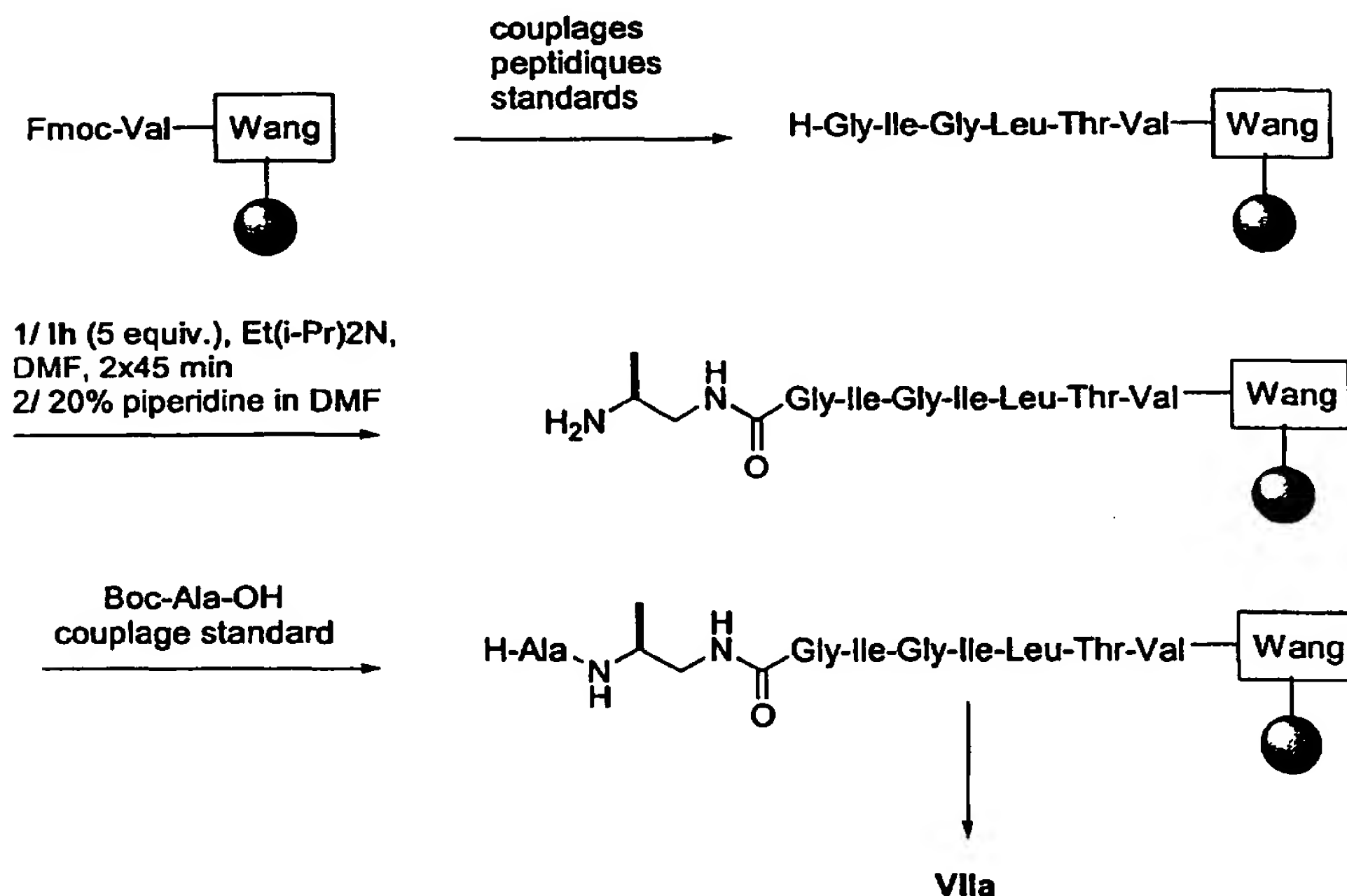
2/ Application à la synthèse sur support solide

Incorporation d'un motif urée dans un peptide.

La séquence peptidique choisie à titre d'exemple est celle de l'antigène tumoral MART(27-35) de séquence:

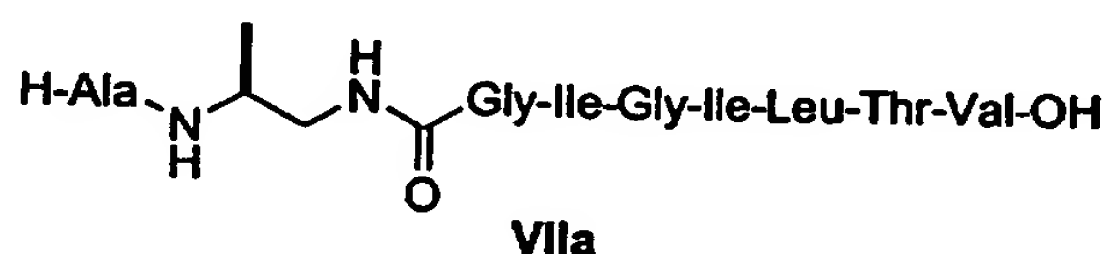
H-Ala-Ala-Gly-Ile-Gly-Ile-Leu-Thr-Val-OH. L'utilisation du carbamate Ih a permis l'introduction d'un motif urée entre Ala²⁸ et Gly²⁹.

La synthèse en phase solide du peptide jusqu'à la Gly²⁹ est réalisée en chimie Fmoc (Fluorenyl methoxycarbonyl) sur une échelle de 100 mol en démarrant d'une résine Wang (p-benzyloxybenzyl alcool) substituée par la valine selon les méthodes classiques de synthèse en phase solide de peptides (references: Methods in Enzymology, Vol. 89, Solid Phase peptide Synthesis, Ed.: G.B. Fields, Academic Press, NY, USA). Après deprotection du groupement Fmoc de la Gly²⁹ avec 20% piperidine dans DMF, Le carbamate Ih (5 équivalents) dissout dans du DMF suivi par de la diisopropylethylamine sont (5 équivalents) sont ajoutés à la résine et la réaction est laissée pendant 45 minutes. Cette opération peut éventuellement être reconduite une fois. Après lavage et rincage de la résine, Le groupement Fmoc est déprotégé comme précédemment et Fmoc-Ala-OH est couplé sur la résine en utilisant les méthodes décrites dans la littérature (references: Methods in Enzymology, Vol. 89, Solid Phase peptide Synthesis, Ed.: G.B. Fields, Academic Press, NY, USA).



Après clivage de la résine par les protocoles classiques utilisées en synthèse peptidique en phase solide (references: Methods in Enzymology, Vol. 89, Solid Phase peptide Synthesis, Ed.: G.B. Fields, Academic Press, NY, USA), le produit désiré brut

VIIa est obtenu après lyophilisation avec une pureté de 73% (par HPLC). Après purification par HPLC et lyophilisation, le produit est obtenu avec une pureté de 99,2%. Le produit pur est caractérisé par spectrométrie de masse (MALDI-MS) et par HPLC.

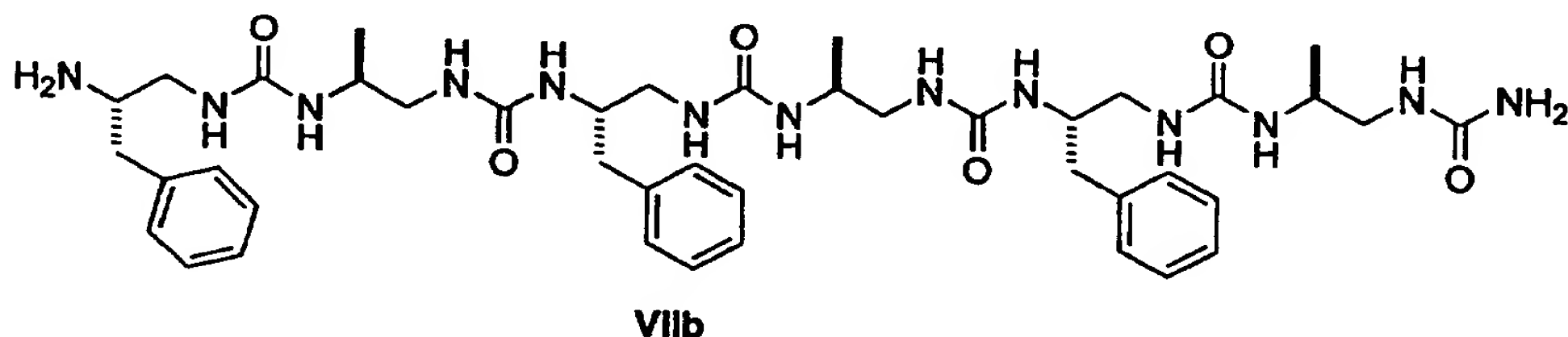


-MALDI-MS: 843.93

-Temps de rétention HPLC: 12.34 min: (A: 0.08% TFA dans H₂O; B: 0.08% TFA dans CH₃CN, 5-65% B en 20 minutes) (TFA= acide trifluoroacétique).

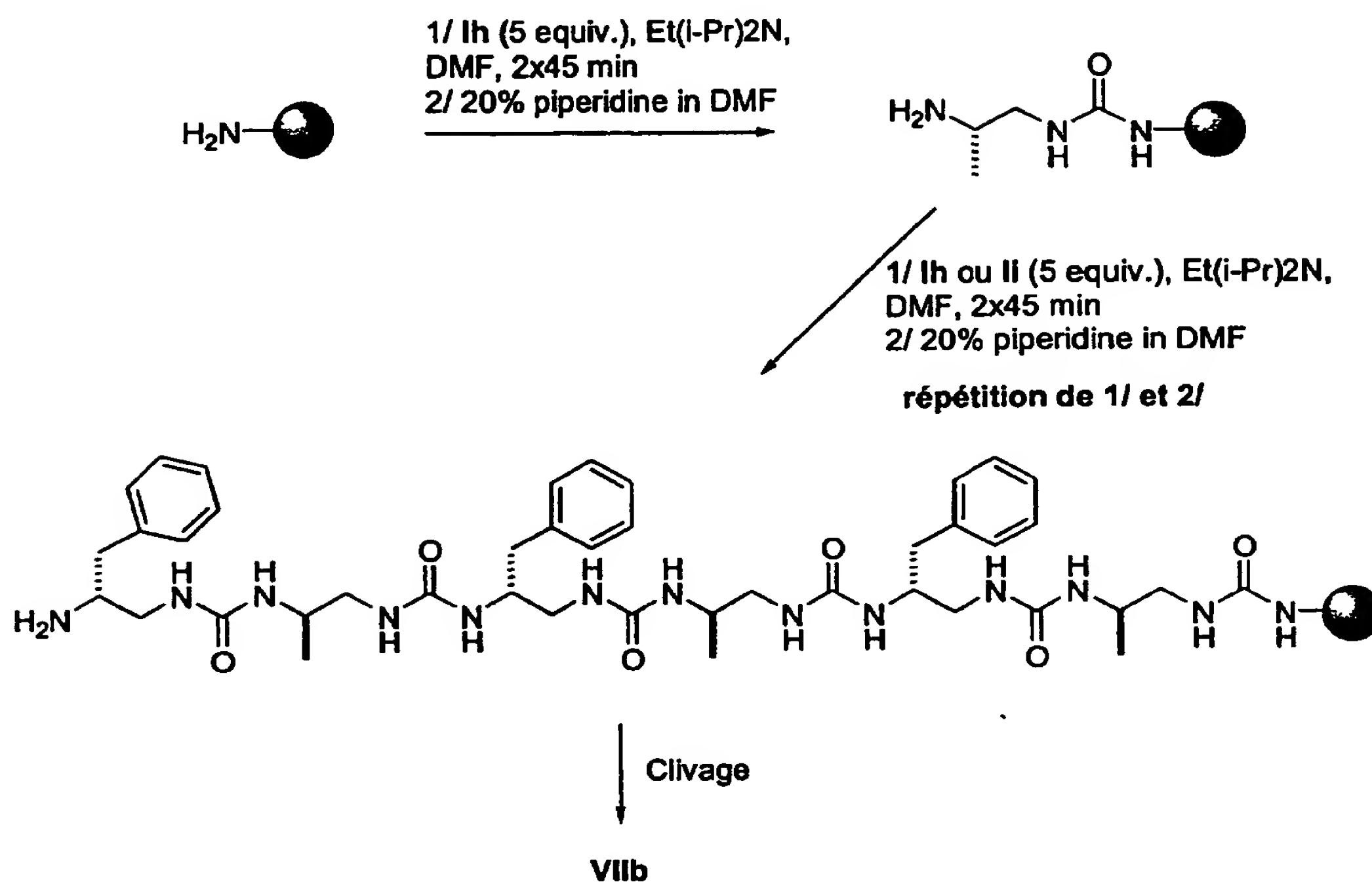
Synthèse d'un oligomère d'urée à partir des carbamates Ih et Ii.

Le produit VIIb a été synthétisé en phase solide à partir d'une résine Rink amide (4-(2', 4'-Dimethoxyphenyl-Fmoc-aminométhyl)phenoxyacetamido-4-méthylbenzhydramine résine) commerciale sur une échelle de 100 µmol.



Le carbamate Ih (5 equiv.) dans 2ml de DMF est ajouté à une suspension de la résine dans du DMF (2ml) suivi par de la diisopropylethylamine (5 equiv.). La réaction est laissée 45 min et recommencée, après filtration de la résine. Le groupement Fmoc est ensuite clivé par traitement avec 20% piperidine dans du DMF. Les techniques de lavage et de filtration de la résine ainsi que de déprotection du groupement Fmoc sont celles couramment utilisées en synthèse peptidique en phase solide. L'ensemble de l'opération (couplage et déprotection du Fmoc) est recommencée plusieurs fois avec les carbamates Ii et Ih en alternance pour donner après clivage de la résine (clivage standard utilisé en synthèse peptidique en phase solide en stratégie Fmoc) le produit

VIIIb brut avec une pureté de 63% (déterminé par HPLC). Le produit pur est caractérisé par spectrométrie de masse (MALDI-MS) et par HPLC.



-MALDI-MS: 847.25

-Temps de rétention HPLC: 10.87 min: (A: 0.08% TFA dans H₂O; B: 0.08% TFA dans CH₃CN, 5-65% B en 20 minutes) (TFA= acide trifluoroacétique).

References

- (1) (a) Lam P. Y.; Jadhav P. K.; Eyermann C. J.; Hodge C. N.; Ru Y., Bacheler L.T.; Meek J. L.; Otto M. J.; Rayner M. M.; Wong Y. N.; Chang, C. -H.; Weber, P. C.; Jackson, D. A.; Sharpe, T. R.; Erickson-Viitanen, S. *Science* 1994 263, 380. (b) Castro J. L.; Ball R. G.; Broughton H. B.; Russell M. G., Rathbone D, Watt A. P., Baker R, Chapman K. L., Fletcher A. E., Patel S, Smith A. J., Marshall G. R., Ryecroft W, Matassa V.G. *J. Med. Chem.* 1996, 39(4):842 (c) von Geldern T.W., Kester J. A., Bal R, Wu-Wong J.R., Chiou W, Dixon D.B., Opgenorth T.J. *J. Med. Chem.* 1996 39, 968.
- (2) (a) Nowick, J. S.; Smith, E. M.; Noronha, G. W. *J. Org. Chem.* 1995 60, 7386. (b) Nowick, J. S.; Mahrus, S.; Smith, E. M.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1996 118, 1066. (c) Nowick, J. S.; Holmes, D. L.; Mackin, G.; Noronha, G; Shaka, A. J.; Smith, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1996 118, 2764. (d) Holmes, D. H.; Smith, E. M.; Nowick, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1997 119, 7665.
- (3) (a) Burgess, K.; Linthicum, Shin, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995 34, 907. (b) Burgess, K.; Ibarzo, J.; Linthicum, D. S.; Russell, D. H.; Shin, H.; Shitangkoon, A.; Totani, R.; Zhang, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1997 119, 1556. (c) Kim, J. -M.; Bi, Y.; Paikoff, S. J.; Schultz, P. G. *Tetrahedron Lett.* 1996 37, 5305. (d) Kim, J. -M.; Wilson, T. E.; Norman, T. C.; Schultz, P. G. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5309. (e) Kruijtzer J. A. W.; Lefeber, D. J.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* 1997 38, 5335. (f) Wilson, M. E.; Nowick, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1998 39, 6613.
- (4) Utilisation du phosgène et de ses dérivés, voir: (a), Majer, P.; Randad, R. S.; *J. Org. Chem.* 1994 59, 1937. (b) Scialdone, M. A.; Shuey, S. W.; Soper, P.; Hamuro, Y.; Burns, D. M. *J. Org. Chem.* 1998 63, 4802-4807. Carbonates, voir: (c) Takeda, K.; Akagi, Y.; Saiki, A.; tsukahara, T.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* 1983 24, 4569. Izdebski, J.; Pawlak, D. *Synthesis* 1989, 423. N, N' carbodiimidazole, voir: (d) Zhang, X.; Rodrigues, J.; Evans, L.; Hinckle, B.; Ballantyne, L.; Pena. *J. Org. Chem.* 1997 62, 6420. 1,1'-carbonylbisbenzotriazole, voir: (e) Katritzky, A. R.; Pleyne, D. P. M.; Yang, B. *J. Org. Chem.* 1997 62, 4155.

(5) (a) Nowick, J. S.; Powell, N. A.; Nguyen, T. M.; Noronha, G. *J. Org. Chem.* 1992 57, 7364. (b) Référence 3b.

(6) (a) Martinez, J.; Oiry, J.; Imbach, J. -L, winternitz, F. *J. Med. Chem.* 1982 25, 178. (b) Hutchins, S. M.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* 1994 35, 4055. (c) Thavonekham, B. *Synthesis* 1997, 1189.

(8) Il est intéressant de constater que dans la synthèse d'oligoanthranilamides, le groupe d'Hamilton utilise du 2-nitrobenzoic acide à la place du *N*-benzoylanthranillic acide. Dans ce cas, le groupement nitro comme forme masquée de l'amine est nécessaire pour éviter la formation d'azlactone: Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. *D. J. Am. Chem. Soc.* 1996 118, 7529.

(9) Nous avons utilisé le code à une lettre proposé par Burgess pour les oligomères d'urée.^{3b} comme alternative, nous proposons l'abréviation suivante qui permet l'utilisation du code à une lettre pour les acides aminés: Boc(- β^3 -HAla^u)₂-*i*-Pr (VIe) et Boc(- β^3 -HAla^u)₃-*i*-Pr (VI f). Selon la nomenclature de Spatola¹¹ pour les pseudopeptides, nous pouvons également écrire: Boc(- β^3 -HAla- [NHCONH])₂-*i*-Pr ((VI)e) et Boc(- β^3 -HAla- [NHCONH])₃-*i*-Pr ((VI)f)

(10) (a) Podlech, J.; Seebach, D. *Liebigs Ann.* 1995, 1217. (b) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* 1996 79, 913.

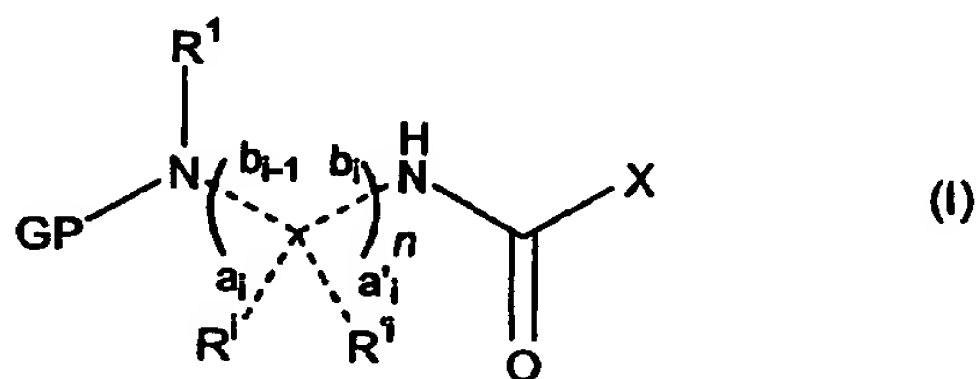
(11) Spatola, A. F. In *Chemistry and Biochemistry of Amino acids, peptides and Proteins*; Weinstein, B. Ed.; Marcel Dekker Inc.: New York, 1983; Vol. 7, pp267-357.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'isocyanates obtenus à partir de dérivés d'acides aminés pour la préparation et éventuellement l'isolation de carbamates activés stables.

2. Utilisation d'isocyanates ou de carbamates activés stables selon la revendication 1, pour la préparation d'urées substituées, cycliques ou non, notamment d'oligomères d'urées, cycliques ou non, ou pour la préparation de peptides ou de pseudopeptides contenant des motifs urées, cycliques ou non.

3. Composés de formule (I)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre entier variant de 2 à n+1,

- a_i et a'_i , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

- « b_i et b_{i-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t), sous réserve que :

* b_i et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s).

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons a_i , a'_i , b_{i-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- GP est un groupe protecteur choisi parmi :

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylmetoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$),

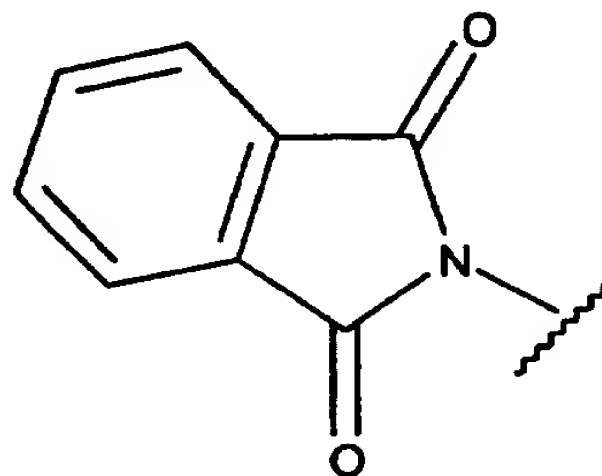
*acyle (GP = RCO), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence $R =$ trityl, $CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, benzyl, allyl,

*aryl, notamment phényl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence $R = H, CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide ($R1 = \emptyset$)



* O_2 (correspond à un groupement nitro comme forme masquée de l'amine),
 $R1 = \emptyset$

- les groupes R_1, R_i, R'_i et R peuvent représenter chacun et indépendamment les uns des autres :

un hydrogène,

un halogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non naturels,

un groupe alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-COOR_a$

2/ $-CONHR_a$

- 3/ -COOH
- 4/ -OH
- 5/ -OR_a
- 6/-NHR
- 7/-NH₂
- 8/-NH(CO)R_a
- 9/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 10/ halogène
- 11/ carbonyle, de 1 à 10 atomes de carbone,
- 12/ nitrile
- 13/ guanidine
- 14/ nitro

un groupement aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement alkoxy OR_a

un groupement NH₂

un groupement OH

-COOR_a

-CONHR_a

-CONH₂

-CH₂COOR_a

-CH₂CONHR_a

-CH₂CONH₂

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- le groupe X représente un groupe conférant au composé de formule I une structure de carbamate activé, choisi notamment parmi les phénols, éventuellement substitués par au moins un nitro ou au moins un halogène, ou les dérivés d'hydroxylamine, et plus particulièrement choisi parmi les composés suivants :

- N-hydroxysuccinimide

- phénol
- pentafluorophénol
- pentachlorophénol
- p-nitrophénol
- 2,4-dinitrophénol
- 2,4,5-trichlorophénol
- 2,4-dichloro-6-nitrophénol
- hydroxy-1,2,3-benzotriazole
- 1-oxo-2-hydroxydihydrobenzotriazine (HODhbt)
- 7-aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)
- 4-aza-1-hydroxybenzotriazole (4-HOAt)

le composé de formule (I) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbones asymétriques sont présents dans la formules (I), alors leur configuration peut être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R^1 , R^i , R'^i peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R^i et R'^i

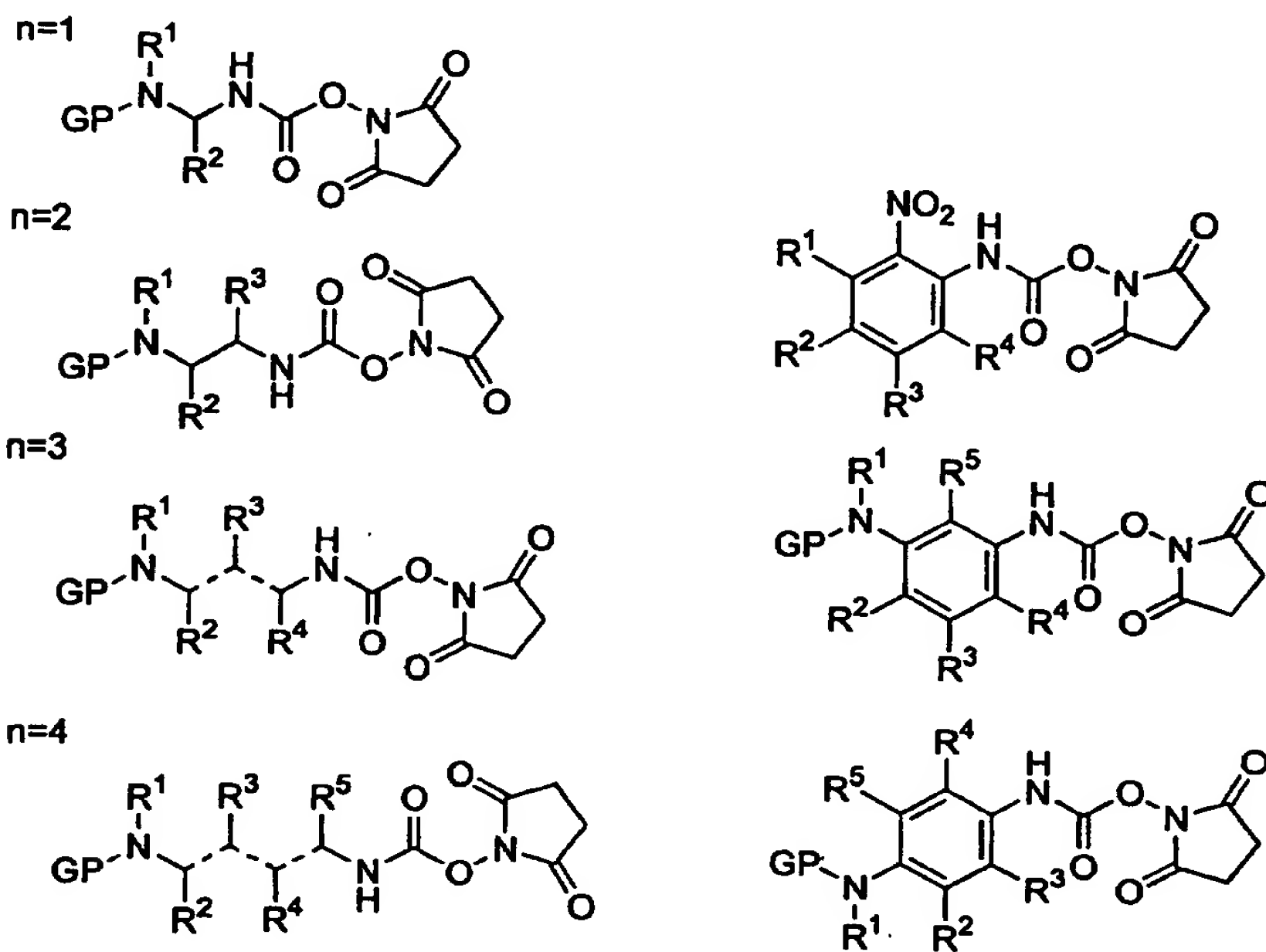
2/ cyclisation entre R^i ou R'^i et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R^i et R^i ou R'^i avec de préférence $i=1, 2, 3$ ou 4.

sous réserve que le composé de formule (I) soit différent des composés suivants dans lesquels :

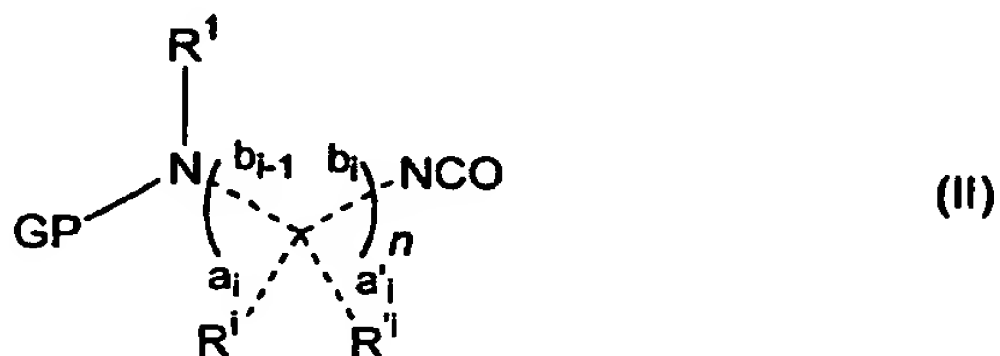
- $n=2$, $GP=Boc$, $R_1 = \text{isobutyle}$, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$, $X = 4\text{-nitrophénol}$
- $n=2$, $GP=Boc$, $R_1 = \text{benzyle}$, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$, $X = 4\text{-nitrophénol}$
- $n=2$, $GP=Boc$, $R_1 = \text{CH}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{Ot-Bu}$, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$, $X = 4\text{-nitrophénol}$
- $n=2$, $GP=Boc$, $R_1 = H$, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$, $X = 4\text{-nitrophénol}$

4. Composés selon la revendication 3, répondant à la formule (I) dans laquelle $1 \leq n \leq 4$, X = N-hydroxysuccinimide et GP est un groupement uréthane ou acyle tel que défini dans la revendication 3, et notamment les composés suivants, dans lesquels GP est avantageusement Boc, Fmoc ou O₂,



la liaison en pointillé représentant une simple ou double liaison, sous réserve qu'une double liaison ne soit pas contiguë à une autre double liaison.

5. Composé de formule (II)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre variant de 2 à $n+1$,

- a_i et a'_{i-1} , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i+1} », représentées par un trait pointillé sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s),

* si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_{i-1} et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

* si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_{i-1} et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

* si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons a_i , a'_{i-1} , b_{i-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- GP est un groupe protecteur choisi parmi :

* uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylméthoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$)

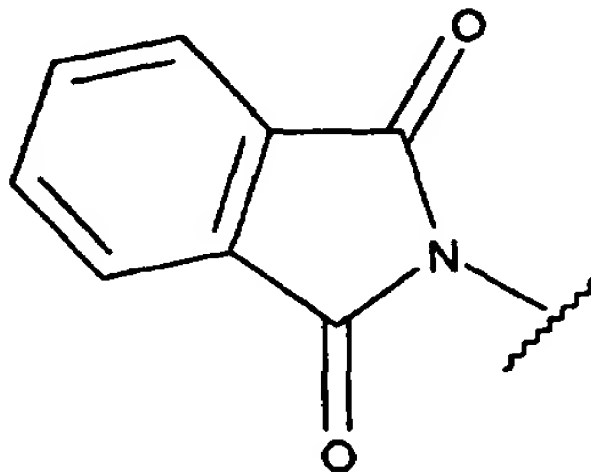
* acyle (GP = RCO), de préférence $R = CH_3$, CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl, aryl,

* alkyle (GP = R), de préférence $R =$ trityl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, benzyl, allyl,

* aryl, notamment phényl,

* urée (GP = RNHCO), de préférence $R = H$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl,

* phthalimide ($R1 = \emptyset$)



* O_2 (correspond à un groupement nitro comme forme masquée de l'amine),
 $R1 = \emptyset$

~les groupes R_1 , R_i , R'_i et R peuvent représenter chacun et indépendamment les uns des autres :

un hydrogène,
 un halogène,
 la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non naturels,

un groupe alkyle (C1-C20) non substitué ou substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ $-\text{COOR}_x$
- 2/ $-\text{CONHR}_x$
- 3/ $-\text{COOH}$
- 4/ $-\text{OH}$
- 5/ $-\text{OR}_x$
- 6/ $-\text{NHR}_x$
- 7/ $-\text{NH}_2$
- 8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_x$
- 9/ aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 10/ halogène
- 11/ carbonyle
- 12/ nitrile
- 13/ guanidine
- 14/ nitro

un groupement aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement alkoxy OR_x

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_x$

$-\text{CONHR}_x$

$-\text{CONH}_2$

- CH₂COOR_a
- CH₂CONHR_a
- CH₂CONH₂

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

le composé de formule (I) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbones asymétriques sont présents dans la formules (I), alors leur configuration peuvent être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R¹, Rⁱ, Rⁱ pouvant être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R¹ et Rⁱ

2/ cyclisation entre R¹ (ou Rⁱ) et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R¹ et Rⁱ (ou Rⁱ) avec de préférence i = 1, 2, 3 ou 4,

- sous réserve que le composé de formule (II) soit différent des composés dans lesquels :

- n=1, GP=Boc ou benzyloxycarbonyl, R₁ = Ø
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=benzyle, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=methyle, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=H, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=CH₂i-Pr, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=CH₂COOt-Bu, R'₂=R₂=R'₃=H
- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃=CH₂ CH₂ CH₂ CH₂NHBoc,

R'₂=R₂=R'₃=H

- n=2, GP=phtalimide, R₁ = Ø, R₃ = CH₂ CH₂ CH₂NHCNH(N-Mtr),

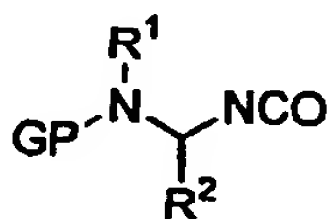
R'₂=R₂=R'₃=H, (Mtr =4-methoxy-2,3,6-trimethyl-benzenesulphonyl)

- n=2, GP=Boc, R₁ = benzyle, R₂=R'₂=R₃=R'₃=H

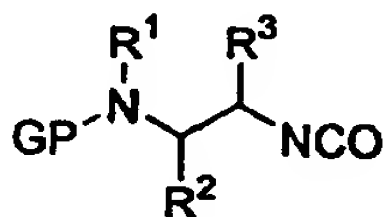
- $n=2$, $GP=Boc$, $R_1 = i\text{-Bu}$, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$
- $n=2$, $GP=Boc$, $R_1 = H$, $R_2=R'_2=R_3=R'_3=H$

6. Composés de formule (II) dans laquelle $1 \leq n \leq 4$ et GP est un groupement uréthane ou acyle défini selon la revendication 5, et notamment les composés suivants, en particulier ceux pour lesquels $GP= Boc$ et $Fmoc$,

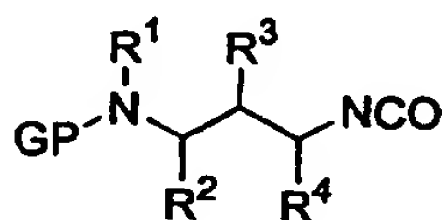
$n=1$



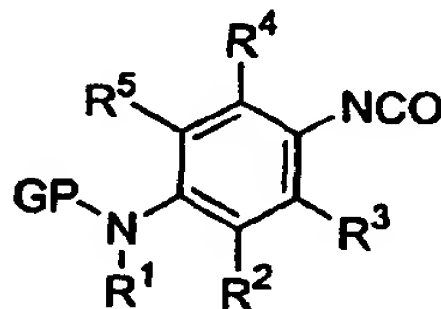
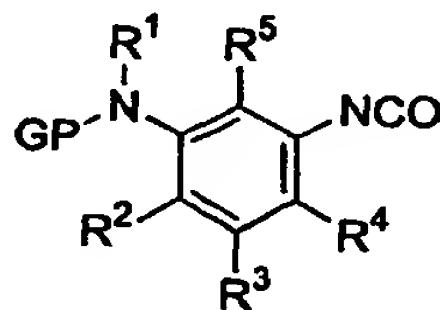
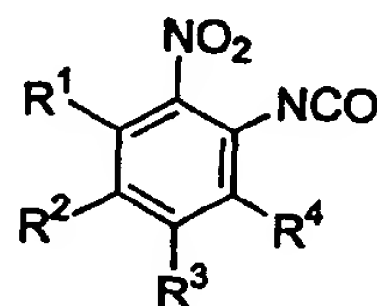
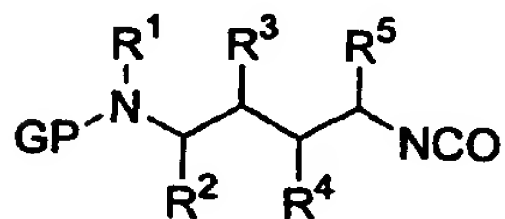
$n=2$



$n=3$



$n=4$



7. Composé selon l'une des revendications 3 à 6, dans lequel le groupe aryle est choisi parmi :

- 1/ phényle
- 2/ naphtyle
- 3/ indényle
- 4/ thiophényle
- 5/ benzothiophényle
- 6/ furanyle
- 7/ benzofuranyle
- 8/ pyridyle

- 9/ indolyle

10/ pyrrollyle

ou le groupe aryl non-substitué ou substitué avec 1 à 6 substituants choisi notamment parmi :

1/ alkyle de 1 à 10 atomes de carbone

2/ halogène

3/ alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone

4/ hydroxyle

5/ amine de 1 à 10 atomes de carbone

6/ ester de 1 à 10 atomes de carbone

7/ nitrile

8/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ nitro

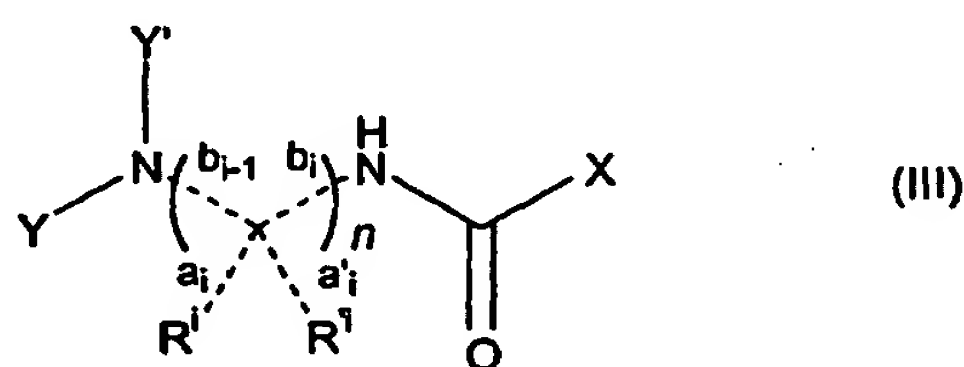
10/ urée de 1 à 10 atomes de carbone

11/ amide de 1 à 10 atomes de carbone

12/ guanidine

13/ acide carboxylique de 1 à 10 atomes de carbone.

8. Composés de formule (III)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre entier variant de 2 à n+1,

- a_i et a'_i , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s),

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$,

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons a_i , a'_i , b_{i-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- les groupes R_1 , R_i , R'_i peuvent représenter chacun et indépendamment les uns des autres :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non

un groupe alkyle (C1-C20) non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_a$

2/ $-\text{CONHR}_a$

3/ $-\text{COOH}$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{OR}_a$

6/ $-\text{NHR}_a$

7/ $-\text{NH}_2$

8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$

9/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl

12/ nitrile

13/ guanidine

14/ nitro

un groupement aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-COOR_a$

$-CONHR_a$

$-CONH_2$

$-CH_2COOR_a$

$-CH_2CONHR_a$

$-CH_2CONH_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- les groupes Y et Y' pouvant être ou contenir :

1/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

$A-N(Z_1)-C(Z'_1)(Z''_1)-\Psi_1[*]-\dots-\Psi_{k-1}[*]-C(Z'_k)(Z''_k)-\Psi_k[*]-\dots-\Psi_{p-1}[*]-C(Z'_p)(Z''_p)-\Psi_p[*]-$

- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, et notamment de 1 à 10,

- k est un nombre entier variant de 1 à p ,

- A est un groupe choisi parmi :

* hydrogène

*uréthane ($GP = RCO$), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylméthoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$),

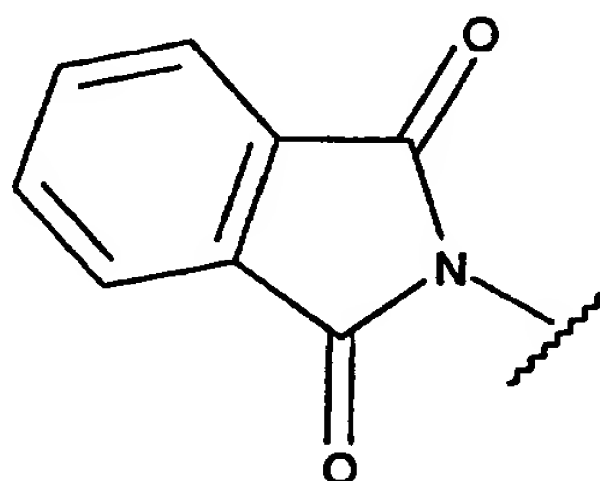
*acyle ($GP = RCO$), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényle, benzyle, allyl, aryle,

*alkyle ($GP = R$), de préférence $R =$ trityl, $CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, benzyle, allyl,

*phényle, notamment aryle,

*urée (GP = RNHCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide (R1 = Ø)



*biotine

- Z_k, Z'_k, et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et nonprotéinogéniques.

un groupement alkyle (C1-C20) non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_b

2/ -CONHR_b

3/ -COOH

4/ -OH, OR_b

5/ -NHR_b

6/ -NH₂

7/ -NH(CO)R_b

8/ -aryl dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle de 1 à 10 atomes de carbone

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un halogène

$-\text{OR}_b$
 $-\text{COOR}_b$
 $-\text{CONHR}_b$
 $-\text{CONH}_2$
 $-\text{CH}_2\text{COOR}_b$
 $-\text{CH}_2\text{CONHR}_b$
 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- $-\psi_k[*]-$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous celle ci n'étant pas limitative :

$\psi_k[*]- = -\text{CH}_2\text{CH}_2$; $-\text{CH}(\text{F}_k)=\text{CH}(\text{F}_k')-$; $-\text{CH}_2\text{NH}-$; $-\text{NHCO}-$; $-\text{NHCONH}-$;
 $-\text{COCH}_2-$; $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$; $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}(\text{F}_k)-$; $-\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{CH}_2-$
 $\text{NHCONH}-$; $\text{CH}(\text{F}_k)\text{NHCON F}_k'-$; $\text{CH}_2-\text{CONH}-$; $\text{CH}(\text{F}_k)\text{CONH}-$; -
 $\text{CH}(\text{F}_k)\text{CH}(\text{F}_k')\text{CONH}-$

F_k , et F_k' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

2/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement d'acides aminés :

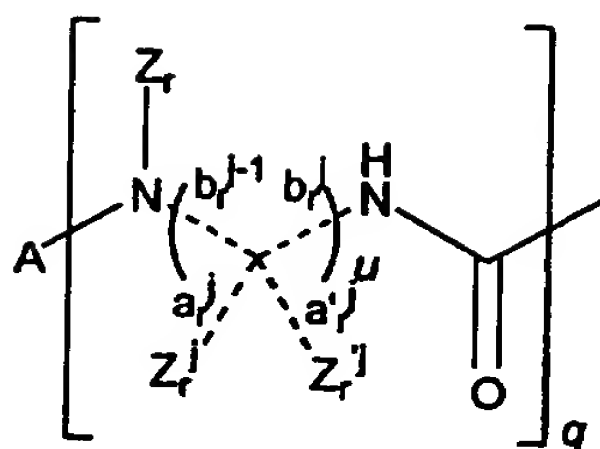
$\text{A}-\text{N}(\text{Z}_1)-\text{C}(\text{Z}'_1)(\text{Z}''_1)-\text{CO}-\text{N}(\text{Z}_2)-\dots-\text{CO}-\text{N}(\text{Z}_k)-\text{C}(\text{Z}'_k)(\text{Z}''_k)-\text{CO}-\text{N}(\text{Z}_{k+1})-\dots-\text{CO}-\text{N}(\text{Z}_m)-$
 $\text{C}(\text{Z}'_m)(\text{Z}''_m)-\text{CO}-$

- « m » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à m,

- A défini comme ci-dessus

3/ un oligomère d'urée répondant à la formule suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et notamment de 1 à 10,

- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et notamment de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : j prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à u + 1,

- ou « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à q,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_q^1 et b_q^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s).

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$.

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- A défini comme ci-dessus

- Z_r , Z_r^j , $Z_r'^j$ sont définis de façon indépendante comme précédemment pour R^1 , R^i , R'^i ,

- le groupe X représente un groupe conférant au composé de formule I une structure de carbamate activé choisi notamment parmi les phénols, éventuellement

substitués par au moins un nitro ou au moins un halogène, ou les dérivés d'hydroxylamine, et plus particulièrement choisi parmi les compés suivants :

- N-hydroxysuccinimide
- phénol
- pentafluorophénol
- pentachlorophénol
- p-nitrophénol
- 2,4-dinitrophénol
- 2,4,5-trichlorophénol
- 2,4-dichloro-6-nitrophénol
- hydroxy-1,2,3-benzotriazole
- 1-oxo-2-hydroxydihydrobenzotriazine (HODhbt)
- 7-aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)
- 4-aza-1-hydroxybenzotriazole (4-HOAt)

le composé de formule (III) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbone asymétriques sont présents dans la formule (III), alors leur configuration peuvent être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R^1 , R^i , R'' pouvant être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

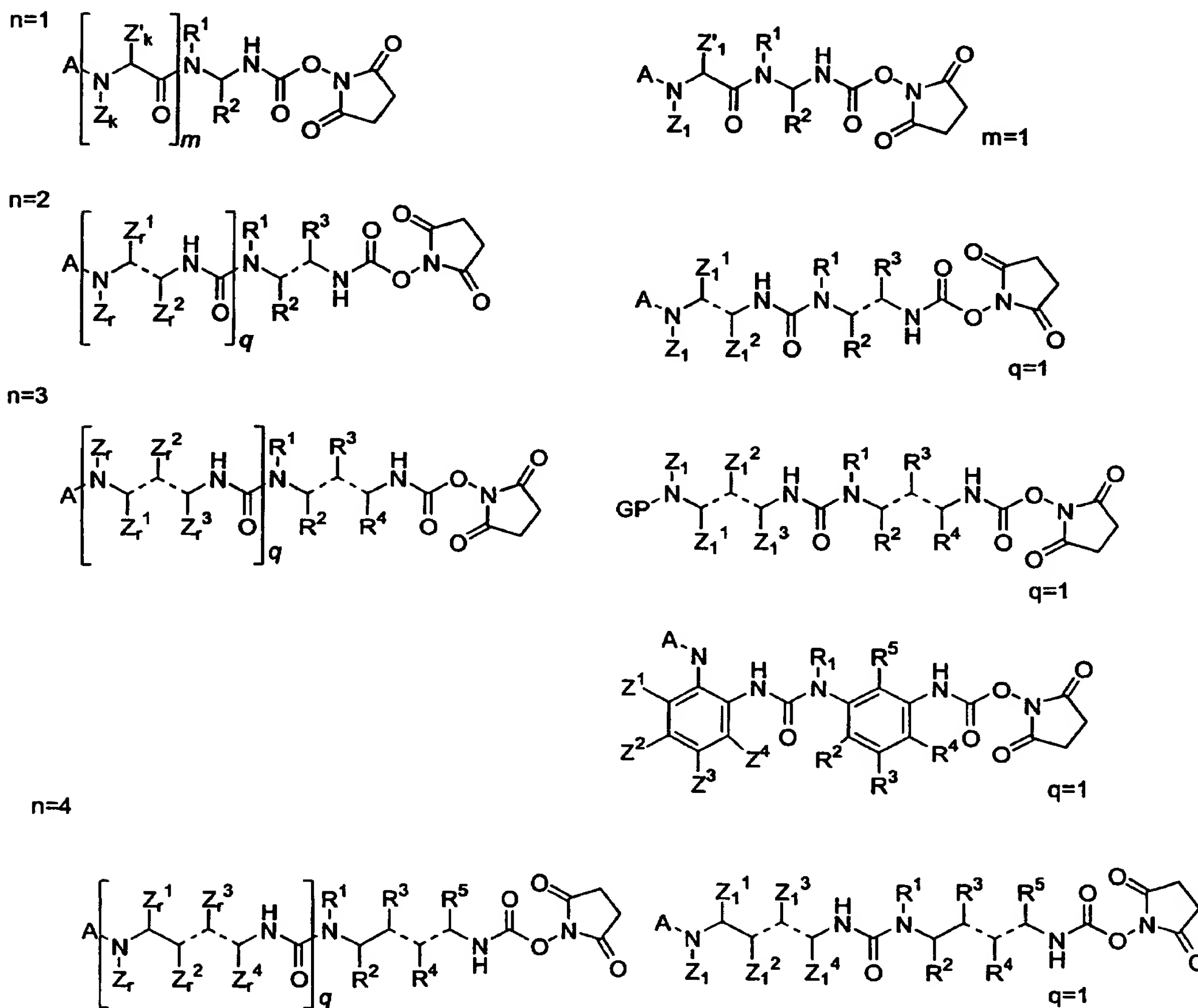
1/ cyclisation entre R^1 et R''

2/ cyclisation entre R^1 (ou R'') et R^{1+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

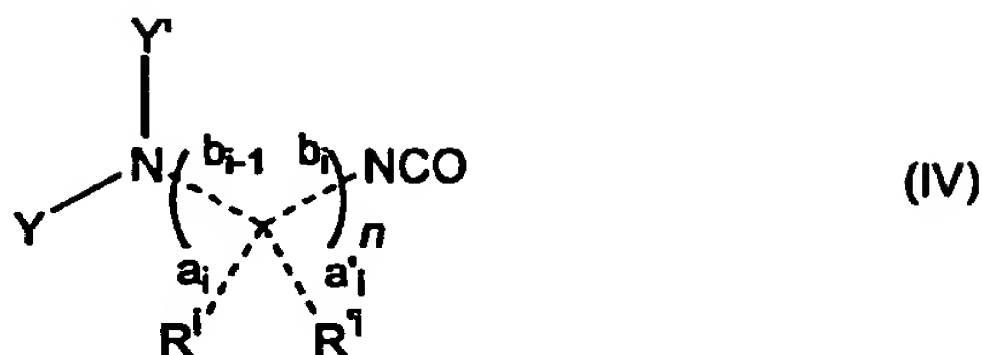
3/ cyclisation entre R^1 et R^i (ou R'') avec de préférence $i = 1, 2, 3$ ou 4.

9. Composés selon la revendication 8, répondant à la formule (III) dans laquelle $1 \leq 4 \leq$, $X =$ N-hydroxysuccinimide et GP est un groupement uréthane ou acyle et notamment les composés suivants pour lesquels q et m sont compris de 1 à 10, et de

préférence égal à 1 ou 2, et plus particulièrement ceux dans lesquels GP= Boc et Fmoc ou O₂,



10. Composés de formule (IV)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre entier variant de 2 à n+1,

- a_i et a'_i représentées par un trait pointillé sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

- « b_i et b_{i-1} » représentées par un trait pointillé sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_i et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s),

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons a_i , a'_i , b_{i-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- les groupes R_i , R_i , R'_i peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :

un hydrogène

un halogène

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non

un groupe alkyle (C1-C20) non substitué ou substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ $-\text{COOR}_a$
- 2/ $-\text{CONHR}_a$
- 3/ $-\text{COOH}$
- 4/ $-\text{OH}$
- 5/ $-\text{OR}_a$
- 6/ $-\text{NHR}_a$
- 7/ $-\text{NH}_2$
- 8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$
- 9/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 10/ halogène
- 11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone
- 12/ nitrile
- 13/ guanidine
- 14/ nitro

un groupement aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_a$

$-\text{CONHR}_a$

$-\text{CONH}_2$

$-\text{CH}_2\text{COOR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONHR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- les groupements Y et Y' pouvant être ou contenir :

1/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)



- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à p,

- ou A est un groupe choisi parmi :

* hydrogène

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc (R = C(CH₃)₃), Fmoc (fluorenylméthoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl (R = CH₂Ph), allyloxycarbonyl (R = -CH₂CH=CH₂),

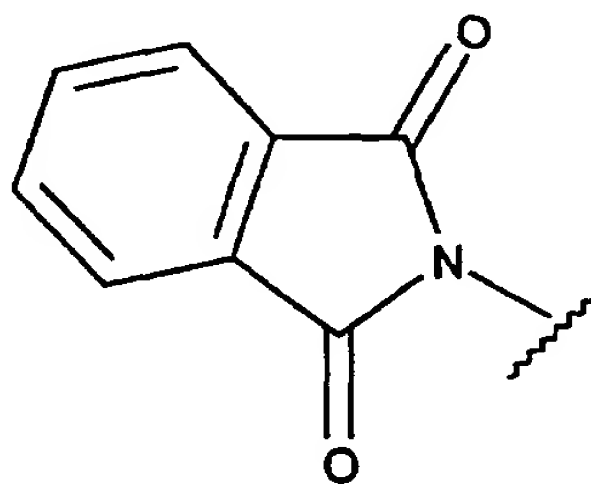
*acyle (GP = RCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence R = trityl, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, benzyl, allyl,

* phényl, notamment aryl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide (R1 = Ø)



*biotine

- Z_k, Z'_k, et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment :
un hydrogène,

- la chaîne latérale d'un acide aminés choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et nonprotéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ $-\text{COOR}_b$
- 2/ $-\text{CONHR}_b$
- 3/ $-\text{COOH}$
- 4/ $-\text{OH}$, OR_b
- 5/ $-\text{NHR}_b$
- 6/ $-\text{NH}_2$
- 7/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_b$
- 8/ -aryl, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 9/ halogène
- 10/ carbonyle de 1 à 10 atomes de carbone
- 11/ nitrile
- 12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes
un halogène

- OR_b
- COOR_b
- CONHR_b
- CONH_2
- CH_2COOR_b
- $\text{CH}_2\text{CONHR}_b$
- CH_2CONH_2

R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- $-\Psi_k[*]-$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous :

$\Psi_k [*] = -CH_2CH_2$; $-CH(F)=CH(F'_k)-$; $-CH_2NH-$; $-NHCO-$; $-NHCONH-$; $-COCH_2-$; $-CH(OH)CH_2-$; $-CH(OH)CH_2NH-$; $-CH_2-$; $-CH(F_k)-$; $-CH_2O-$; $-CH_2NHCONH-$; $CH(F_k)NHCON F'_k-$; $CH_2-CONH-$; $CH(F_k)CONH-$; $-CH(F_k)CH(F'_k)CONH-$

F_k et F'_k représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

2/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement d'acides aminés :

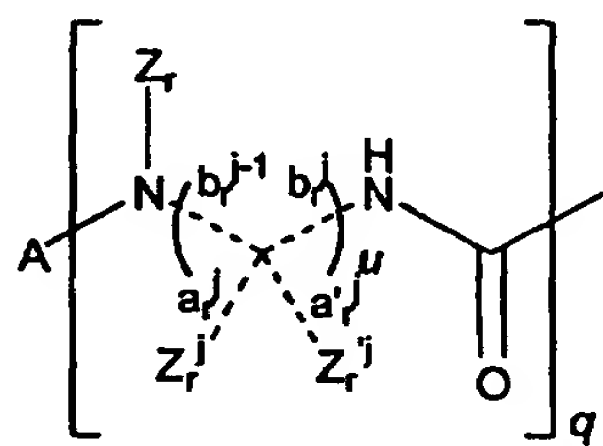
$A-N(Z_1)-C(Z'_1)(Z''_1)-CO-N(Z_2)-\dots-CO-N(Z_k)-C(Z'_k)(Z''_k)-CO-N(Z_{k+1})-\dots-CO-N(Z_m)-C(Z'_m)(Z''_m)-CO-$

- « m » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à m,

- A défini comme ci-dessus,

3/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante :
"j" prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à u+1,

- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à q ,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_q^1 et b_q^{q+1} sont toujours des liaisons simples (s),

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$,

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- A défini comme ci-dessus

- Z_r , Z_r^j , $Z_r'^j$ sont définis de façon indépendante comme précédemment pour R^1 , R^i , R'^i ,

le composé de formule IV possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbone asymétriques sont présents dans la formule (IV), alors leur configuration peut être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R^1 , R^i , R'^i , peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

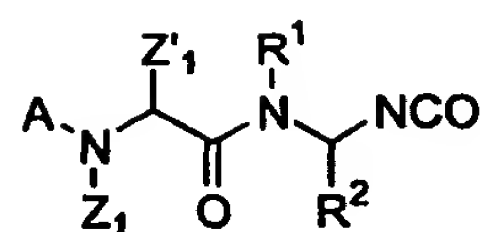
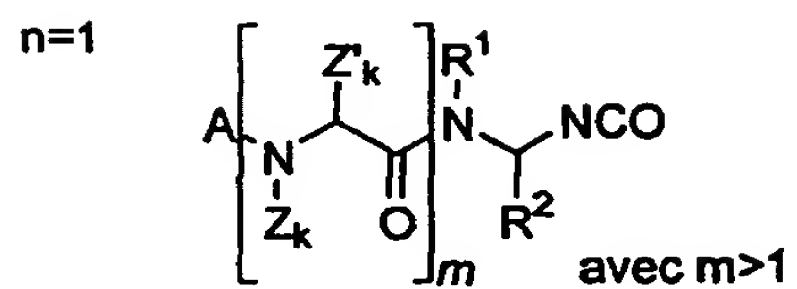
1/ cyclisation entre R^1 et R'^i

2/ cyclisation entre R^1 (ou R'^i) et R^{1+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

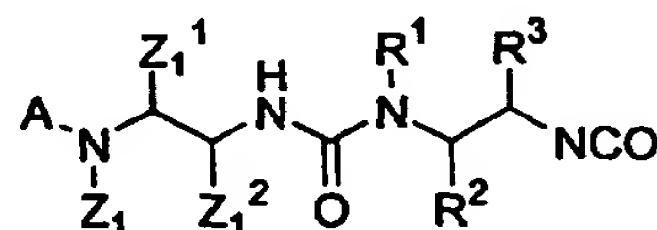
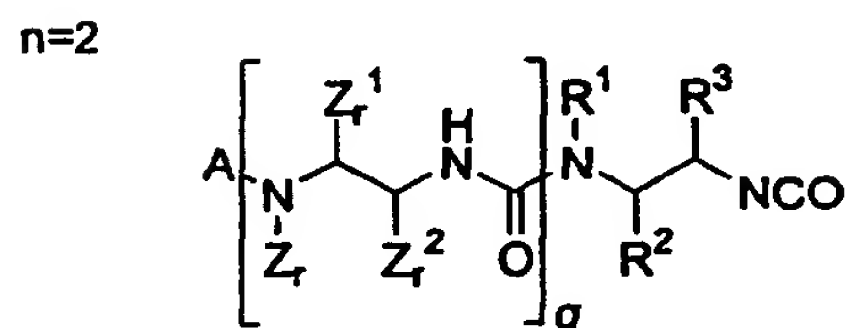
3/ cyclisation entre R^1 et R^i (ou R'^i) avec de préférence $i = 1, 2, 3$ ou 4.

11. Composés selon la revendication 10 répondant à la formule (IV) pour lesquels $1 \leq n \leq 4$ et A est un groupement uréthane ou acyle, défini selon la revendication 8 et notamment les composés suivants pour lesquels q , et m sont

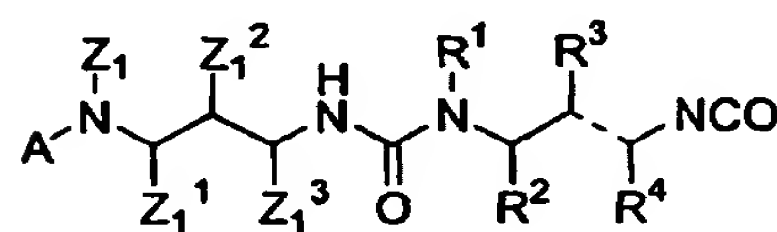
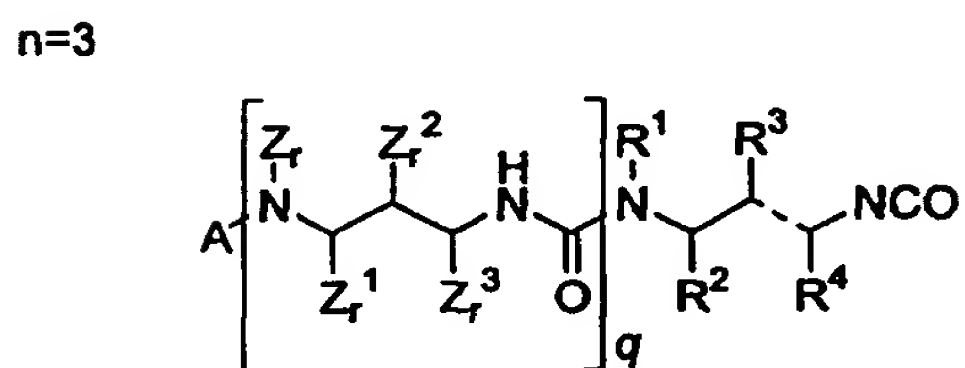
compris de 1 à 10 et préférentiellement égal à 1 ou 2, et notamment ces ceux pour lesquels $A = \text{Boc}$ et Fmoc et O_2 ,



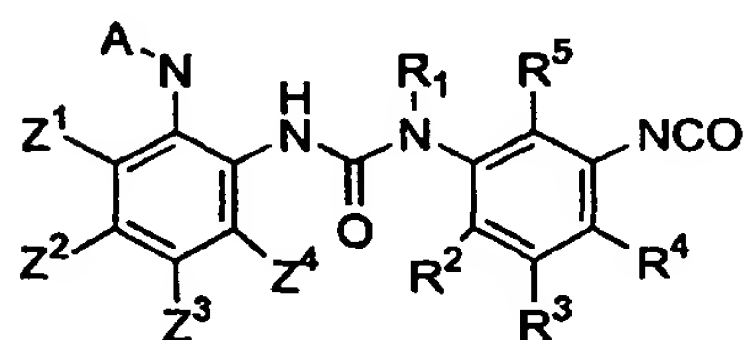
$m=1$ avec A différent de Boc (terbutoxycarbonyl) et de benzyloxycarbonyl



$q=1$

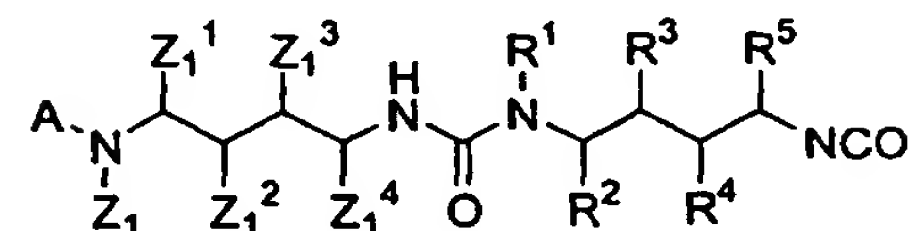
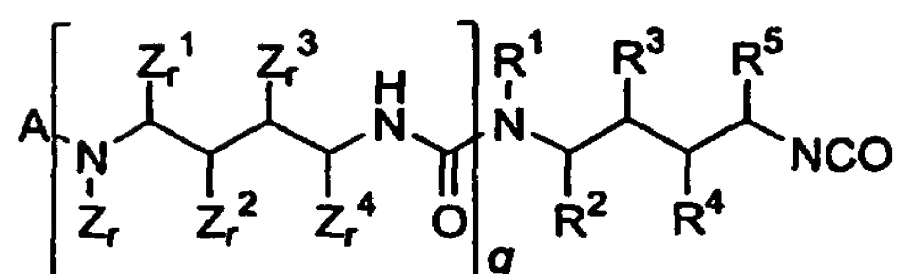


$q=1$



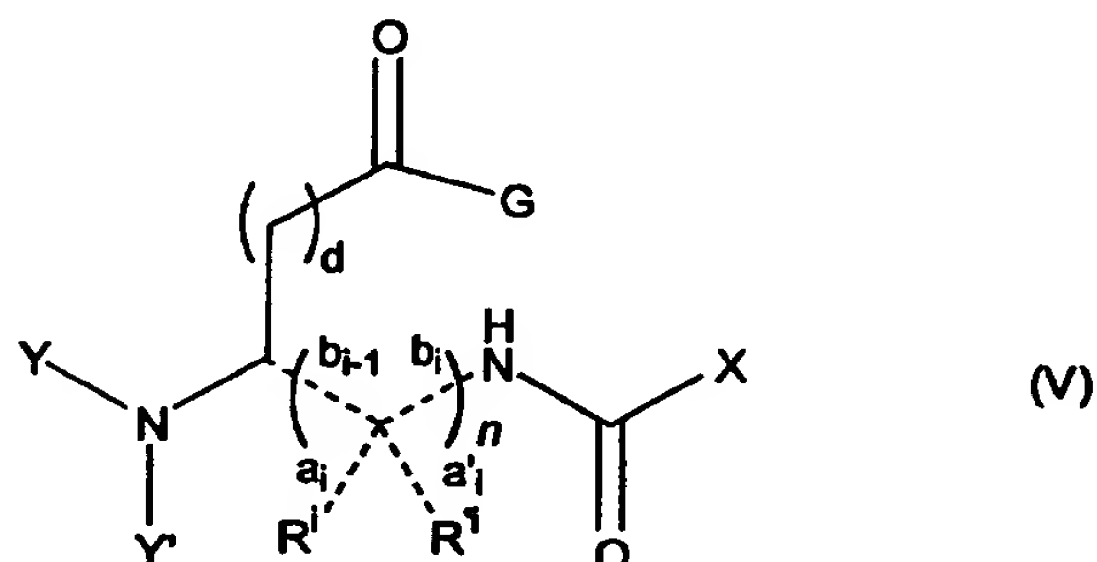
$q=1$

$n=4$



$q=1$

12. Composés de formule (V)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, composé notamment de 1 à 4 et de préférence de 1 à 2,

- « d » est un nombre entier compris de 0 à 4 de préférence valant 0 ou 1,

- « i » est un nombre variant de 2 à n+1,

- a_i et a'_i représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s),

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- les groupes R_1 , R_i , R'_i peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :

un hydrogène,

un halogène

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non naturels

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ $-\text{COOR}_a$
- 2/ $-\text{CONHR}_a$
- 3/ $-\text{COOH}$
- 4/ $-\text{OH}$
- 5/ $-\text{OR}_a$
- 6/ $-\text{NHR}_a$
- 7/ $-\text{NH}_2$
- 8/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_a$
- 9/ aryle
- 10/ halogène
- 11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone
- 12/ nitrile
- 13/ guanidine
- 14/ nitro

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_a$

$-\text{CONHR}_a$

$-\text{CONH}_2$

$-\text{CH}_2\text{COOR}_a$

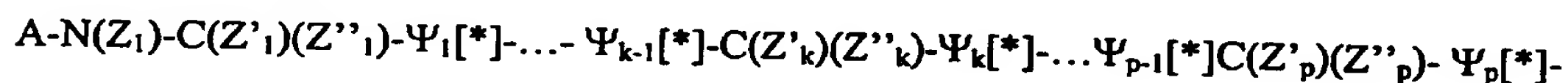
$-\text{CH}_2\text{CONHR}_a$

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

- les groupes Y et Y' pouvant être ou contenir :

1/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)



- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à m

- A est un groupe choisi parmi :

* hydrogène

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc (R = C(CH₃)₃), Fmoc (fluorenylmethoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl (R = CH₂Ph), allyloxycarbonyl (R = -CH₂CH=CH₂),

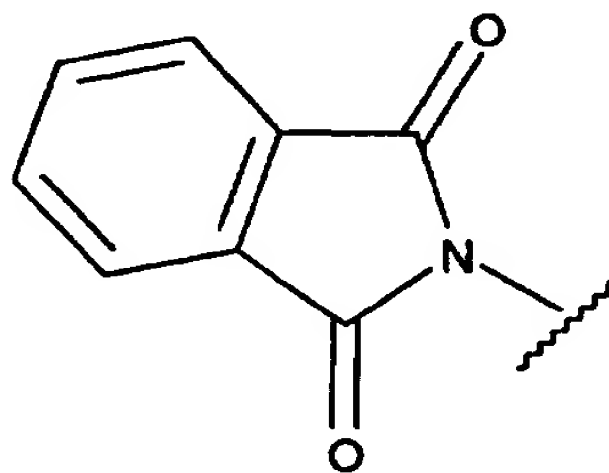
*acyle (GP = RCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence R = trityl, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, benzyl, allyl,

*aryl, notamment phényl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide (R1=Ø)



*biotine

- Z_k, Z'_k, et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre : un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

- 1/ $-\text{COOR}_b$
- 2/ $-\text{CONHR}_b$
- 3/ $-\text{COOH}$
- 4/ $-\text{OH}$, OR_b
- 5/ $-\text{NHR}_b$
- 6/ $-\text{NH}_2$
- 7/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_b$
- 8/ -aryle, dont la structure contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 9/ halogène
- 10/ carbonyle de 1 à 10 atomes de carbone
- 11/ nitrile
- 12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un halogène

- OR_b
- COOR_b
- CONHR_b
- CONH_2
- CH_2COOR_b
- $\text{CH}_2\text{CONHR}_b$
- CH_2CONH_2

R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- $-\Psi_k[*]-$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous :

$-\Psi_k[*]- = -\text{CH}_2\text{CH}_2-; -\text{CH}(\text{F}_k)=\text{CH}(\text{F}_k')-; -\text{CH}_2\text{NH}-; -\text{NHCO}-; -\text{NHCONH}-; -\text{COCH}_2-; -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-; -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-; -\text{CH}_2-; -\text{CH}(\text{F}_k)-; -\text{CH}_2\text{O}-; -\text{CH}_2\text{NHCONH}-; \text{CH}(\text{F}_k)\text{NHCON} \quad \text{F}_k'-; \text{CH}_2\text{-CONH}-; \text{CH}(\text{F}_k)\text{CONH}-; -\text{CH}(\text{F}_k)\text{CH}(\text{F}_k')\text{CONH}-$

F_k et F_k' représentant indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

2/ un résidu d'acide aminé ou bien un enchaînement d'acides aminés :

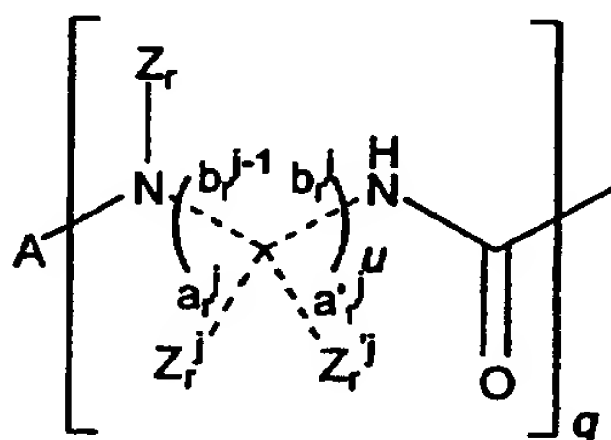
$\text{A-N}(\text{Z}_1)\text{-C}(\text{Z}'_1)(\text{Z}''_1)\text{-CO-N}(\text{Z}_2)\text{-}\dots\text{-CO-N}(\text{Z}_k)\text{-C}(\text{Z}'_k)(\text{Z}''_k)\text{-CO-N}(\text{Z}_{k+1})\text{-}\dots\text{-CO-N}(\text{Z}_m)\text{-C}(\text{Z}'_m)(\text{Z}''_m)\text{-CO-}$

- « m » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à m

- A défini comme ci-dessus,

3/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : j prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à u + 1,

- ou « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à q,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_q^1 et b_q^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s),

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$,

certaines de ces liaisons peuvent également faire partie de noyaux aromatiques,

- A défini comme ci-dessus

- Z_r , Z_r^j , $Z_r'^j$ sont définis comme précédemment pour R^1 , R^i , R'^i , et R.

- le groupement G pouvant être ou contenir :

A/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)



- « k » est un nombre entier variant de 1 à h,

- « h » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- D peut être :

un hydrogène,

-COOH

-COOR_c

-CONH₂

-CH₂COOR_c

-NHCOR_c

-CONR_cR_d'

-N(R_c)CON(R_d)

-OH

-OR_c

-CN

-C(O)R_c

R_c et R_d représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- ou S_k, S'_k, et S''_k peuvent représenter chacun et indépendamment :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_c

2/ -CONHR_c

3/ -COOH_c

4/ -OH, OR_c

5/ -NHR_c

6/ -NH₂

7/ -NH(CO)R_c

8/-aryle, dont la structure contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle dont la structure contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupe OR_c

un groupe NH₂

un groupe OH

un halogène

R_c représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

- $-\Psi_k[*]-$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes notamment choisies parmi :

$-\Psi_k[*]- = -\text{CH}_2\text{CH}_2- ; -\text{CH}(\text{F}_k)=\text{CH}(\text{F}_k')- ; -\text{CH}_2\text{NH}- ; -\text{NHCO}- ; -\text{NHCONH}- ; -\text{COCH}_2- ; -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2- ; -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}- ; -\text{CH}_2- ; -\text{CH}(\text{F}_k)- ; -\text{CH}_2\text{O}- ; -\text{CH}_2\text{NHCONH}- ; \text{CH}(\text{F}_k)\text{NHCONF}_k' ; \text{CH}_2\text{-CONH}- ; \text{CH}(\text{F}_k)\text{CONH}- ; -\text{CH}(\text{F}_k)\text{CH}(\text{F}_k')\text{CONH}-$

F_k et F_k' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

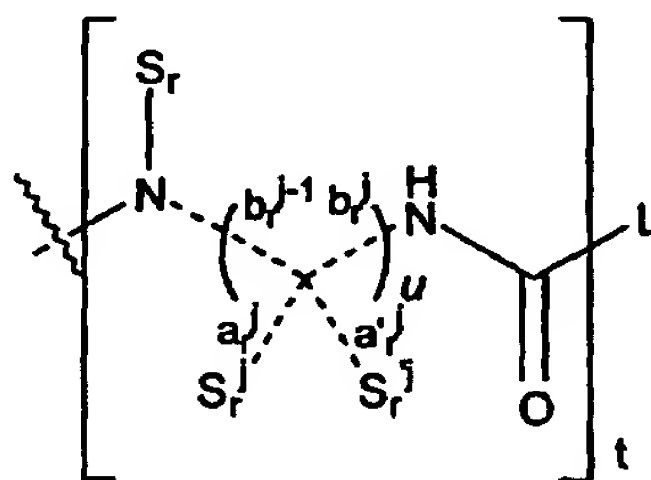
B/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement de résidus d'acides aminés :

$-\text{N}(\text{S}_1)\text{C}(\text{S}'_1)(\text{S}''_1)-\text{CO}-\text{N}(\text{S}_2)-\dots-\text{CO}-\text{N}(\text{S}_k)-\text{C}(\text{S}'_k)(\text{S}''_k)-\text{CO}-\text{N}(\text{S}_{k+1})-\dots-\text{CO}-\text{N}(\text{S}_v)-\text{C}(\text{S}'_v)(\text{S}''_v)-\text{D}$

- « v » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10 avec de préférence $v > 3$ et $v > 5$,

- D , S_k , S'_k , et S''_k sont définis de façon indépendante comme indiqué ci-dessus.

C/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « t » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : j prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à u+1,

- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à t,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_t^1 et b_t^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s),

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$,

certaines de ces liaisons a_r^j , $a_r'^j$, b_r^j et b_r^{j-1} pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- le groupe L peut être :

-NH₂

-NHR_f

-NR_fR_g

R_f et R_g représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- S_r, S_r^j, S_r'^j, peuvent représenter de façon indépendante :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels et non naturels et dans le cas de la proline les groupes S_r et S_r'^j ou S_r et S_r^j sont reliés entre eux de façon à fournir le cycle de la proline,

un groupement alkyle (C1-C20) non substitué ou bien substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_e

2/ -CONHR_e

3/ -COOH

4/-OH

5/-OR_e

6/ -NHR_e

7/ -NH₂

8/ -NH(CO)R_e

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

un groupement aryle dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_e

un groupement NH₂

un groupement OH

-COOR_e

-CONHR_e

-CONH₂

-CH₂COOR_e

-CH₂CONHR_e

-CH₂CONH₂

R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- le groupe X représente un groupe conférant au composé de formule V une structure de molécule activée susceptible de réagir avec des alcools ou des amines pour former des carbamates ou des urées, et est notamment choisi notamment parmi des phénols, éventuellement substitués par un nitro ou un halogène ou des dérivés d'hydroxylamine et plus particulièrement choisi parmi :

- N-hydroxysuccinimide
- phénol
- pentafluorophénol

- pentachlorophénol
- p-nitrophénol
- 2,4-dinitrophenylphénol
- 2,4,5-trichlorophénol
- 2,4-dichloro-6-nitrophénol
- hydroxy-1,2,3-benzotriazole
- 1-oxo-2-hydroxydihydrobenzotriazine (HODhbt)
- 7-aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)
- 4-aza-1-hydroxybenzotriazole (4-HOAt)

les composés de formule (V) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbone asymétriques sont présents dans la formule (V), alors leur configuration peut être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),
- les groupements R^1 , R^i , R'^i peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

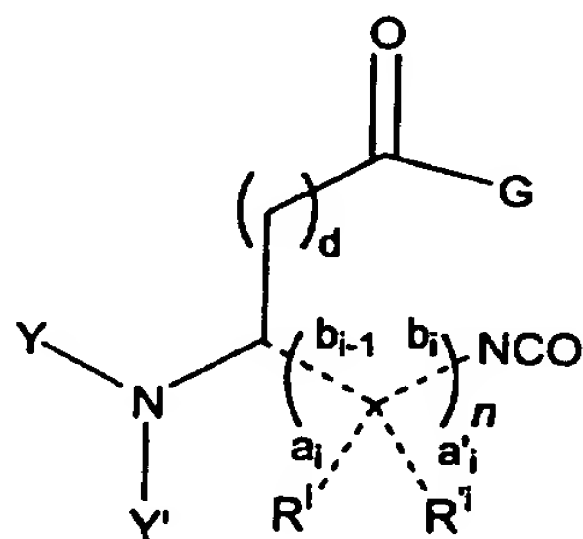
1/ cyclisation entre R^i et R'^i

2/ cyclisation entre R^i (ou R'^i) et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R^1 et R^i (ou R'^i) avec de préférence $i=1, 2, 3$ ou 4,

et plus particulièrement les composés répondant à la formule (V) pour lesquels $1 \leq n \leq 4$, $X = \text{N-hydroxysuccinimide}$ et A est un groupement uréthane ou acyle et notamment les composés dans lesquels p, q, m, h, v , et t sont compris de 1 à 10 et de préférence égal à 1 ou 2, et de préférence ceux pour lesquels $A = \text{Boc}$ et Fmoc .

13. Composés de formule (V bis),



(Vbis)

-
dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, compris notamment de 1 à 4, et de préférence de 1 à 2,

- « d » est un nombre entier compris de 0 à 4, de préférence valant 0 ou 1,

- « i » est un paramètre entier supérieur ou égal à 2 défini de la façon suivante : i prend toutes les valeurs entières comprises de 2 à n+1,

- a_i et a'_{i-1} , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i-1} » représentées par un trait pointillé sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1 et b_{n+1} sont toujours des liaisons simples (s),

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- les groupements R_1 , R_i , R'_i peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :

un hydrogène,

un halogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels ou non naturels,

un groupement alkyle (C1-C20) non substitué ou bien substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_a$

2/ $-\text{CONHR}_a$

3/ $-\text{COOH}$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{OR}_a$

6/ $-\text{NHR}_a$

- 7/ -NH_2
- 8/ -NH(CO)R_a
- 9/ aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone
- 10/ halogène
- 11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,
- 12/ nitrile
- 13/ guanidine
- 14/ nitro

un groupement aryle dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

-COOR_a

-CONHR_a

-CONH_2

$\text{-CH}_2\text{COOR}_a$

$\text{-CH}_2\text{CONHR}_a$

$\text{-CH}_2\text{CONH}_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- les groupes Y et Y' pouvant être ou contenir :

1/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

$\text{A-N(Z}_1\text{)-C(Z}'_1\text{)(Z''}_1\text{)-}\Psi_1[*]\text{-}\dots\text{-}\Psi_{k-1}[*]\text{-C(Z}'_k\text{)(Z''}_k\text{)-}\Psi_k[*]\text{-}\dots\text{-}\Psi_{p-1}[*]\text{C(Z}'_p\text{)(Z''}_p\text{)-}\Psi_p[*]\text{-}$

- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à p,

- A est un groupe choisi parmi :

* hydrogène

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc ($R = C(CH_3)_3$), Fmoc (fluorenylmetoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl ($R = CH_2Ph$), allyloxycarbonyl ($R = -CH_2CH=CH_2$),

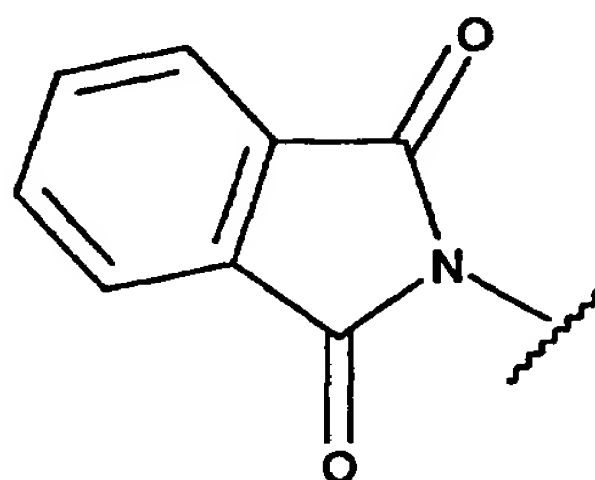
*acyle (GP = RCO), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl, aryl,

*alkyle (GP = R), de préférence $R =$ trityl, $CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, benzyl, allyl,

* aryl, notamment phényl,

*urée (GP = RNHCO), de préférence $R = CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_3)_2, C(CH_3)_3$, phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide ($R_1 = \emptyset$)



*biotine

- ou Z_k, Z'_k , et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre: un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-COOR_b$

2/ $-CONHR_b$

3/ $-COOH$

4/ $-OH, OR_b$

5/ $-NHR_b$

6/ $-NH_2$

7/ $-NH(CO)R_b$

8/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

- 9/ halogène
- 10/ carbonyle
- 11/ nitrile
- 12/ guanidine

un groupement aryle dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un halogène

- OR_b
- COOR_b
- CONHR_b
- CONH₂
- CH₂COOR_b
- CH₂CONHR_b
- CH₂CONH₂

R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- Ψ_k[*]- sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous :

-Ψ_k[*]- = -CH₂CH₂ ; -CH(F_k)=CH(F'_k)- ; -CH₂NH- ; -NHCO- ; -NHCONH- ; -COCH₂- ; -CH(OH)CH₂- ; -CH(OH)CH₂NH- ; -CH₂- ; -CH(F_k)- ; -CH₂O- ; -CH₂-NHCONH- ; CH(F_k)NHCON F'_k- ; CH₂-CONH- ; CH(F_k)CONH- ; -CH(F_k)CH(F'_k)CONH-

F_k et F'_k représentant indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone.

2/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement d'acides aminés :

A-N(Z₁)-C(Z'₁)(Z''₁)-CO-N(Z₂)-...-CO-N(Z_k)-C(Z'_k)(Z''_k)-CO-N(Z_{k+1})-...-CO-N(Z_m)-C(Z'_m)(Z''_m)-CO-

$\Rightarrow Z_r, Z_r^j, Z_r'^j$ sont définis comme précédemment pour R^i, R^i, R'^i , et R .

- le groupe G pouvant être ou contenir

A/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)



- « k » est un nombre entier variant de 1 à h,

- « h » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- D peut être :

un hydrogène,

-COOH

-COOR_c

-CONH₂

-CH₂COOR_c

-NHCOR

-CONR_cR_d

-N(R_c)CON(R_d)

-OH

-OR_c

-CN

-C(O)R_c

R_c et R_d représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- S_k, S'_k, et S''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20) non substitué ou substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-\text{COOR}_e$

2/ $-\text{CONHR}_e$

3/ $-\text{COOH}_e$

4/ $-\text{OH}$

5/ $-\text{NHR}_e$

6/ $-\text{NH}_2$

7/ $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_e$

8/-aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_e

un groupement NH_2

un groupement OH

un halogène

R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- $-\Psi_k[*]-$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes notamment choisies parmi :

$-\Psi_k[*]- = -\text{CH}_2\text{CH}_2- ; -\text{CH}(\text{F}_k)=\text{CH}(\text{F}_k')- ; -\text{CH}_2\text{NH}- ; -\text{NHCO}- ; -\text{NHCONH}- ; -\text{COCH}_2- ; -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2- ; -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}- ; -\text{CH}_2- ; -\text{CH}(\text{F}_k)- ; -\text{CH}_2\text{O}- ; -\text{CH}_2\text{-NHCONH}- ; \text{CH}(\text{F}_k)\text{NHCON} \quad \text{F}_k'- ; \text{CH}_2\text{-CONH}- ; \text{CH}(\text{F}_k)\text{CONH}- ; -\text{CH}(\text{F}_k)\text{CH}(\text{F}_k')\text{CONH}-$

* \underline{b}_i^1 et b_i^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s)

*si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

*si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

*si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$,

certaines de ces liaisons a_r^j , $a_r'^j$, b_r^j et b_r^{j-1} peuvent également faire partie de noyaux aromatiques,

- le groupe L peut être :

-NH₂

-NHR_f

-NR_fR_g

R_f et R_g représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- S_r, S_r^j, S_r'^j, peuvent représenter de façon indépendante :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels et non naturels et dans le cas de la proline les groupes S_r et S_r'^j ou S_r et S_r^j sont reliés entre eux de façon à fournir le cycle de la proline,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué avec un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_e

2/ -CONHR_e

3/ -COOH

4/ -OH

5/ -OR_e

6/ -NHR_e

7/ -NH₂

8/ -NH(CO)R_e

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_c

un groupement NH_2

un groupement OH

$-COOR_c$

$-CONHR_c$

$-CONH_2$

$-CH_2COOR_c$

$-CH_2CONHR_c$

$-CH_2CONH_2$

R_c représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

les composés de formule (Vbis) possédant la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbone asymétriques sont présents dans la formule (V), alors leur configuration peuvent être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

- les groupes R^1 , R^i , R'^i peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

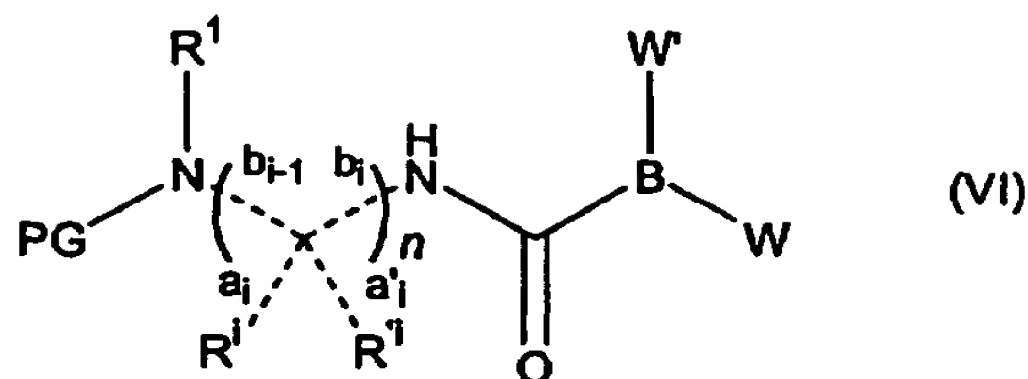
1/ cyclisation entre R^i et R'^i

2/ cyclisation entre R^i (ou R'^i) et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

3/ cyclisation entre R^1 et R^i (ou R'^i) avec de préférence $i = 1, 2, 3$ ou 4.

et plus particulièrement les composés répondant à la formule ((Vbis) pour lesquels $1 \leq n \leq 4$, $X = N$ -hydroxysuccinimide et A est un groupement uréthane ou acyle et notamment les composés dans lesquels p, q, m, h, v , et t sont compris de 1 à 10 et de préférence égal à 1 ou 2, et de préférence ceux pour lesquels $A = Boc$ et $Fmoc$.

14. Composés de formule (VI)



dans laquelle

- « n » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « i » est un nombre entier variant de 2 à m+1,

- a_i et a'_i , représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_i et b_{i+1} », représentées par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_i et b_{i+1} sont toujours des liaisons simples (s),

*si $b_i = d$ alors, a_i et $a_{i+1} = s$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $b_i = t$ alors, a_i et $a_{i+1} = \emptyset$; a'_i et $a'_{i+1} = \emptyset$; b_{i-1} et $b_{i+1} = s$

*si $a_i = d$ alors, b_{i-1} et $b_i = s$,

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

- GP est un groupe protecteur choisi parmi :

*uréthane (GP = ROCO), de préférence Boc (R = C(CH₃)₃), Fmoc (fluorenylmethoxycarbonyl), benzyloxycarbonyl (R = CH₂Ph), allyloxycarbonyl (R = -CH₂CH=CH₂),

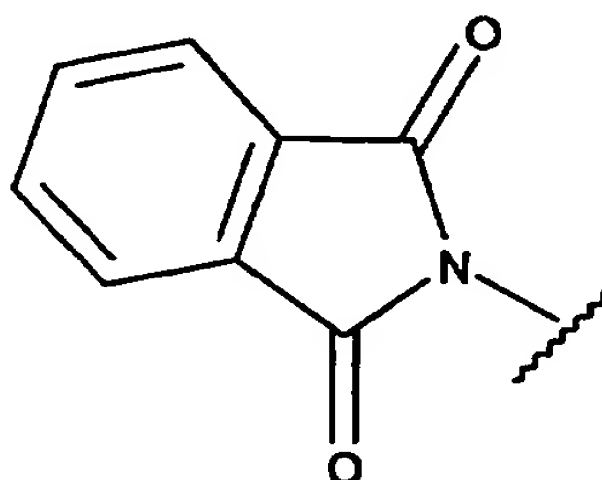
*acyle (GP = RCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, phényle, benzyle, allyl, aryle,

*alkyle (GP = R), de préférence R = trityl, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, benzyle, allyl,

* aryle, notamment phényle,

*urée (GP = RNHCO), de préférence R = CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃,
phényl, benzyl, allyl,

*phthalimide (R1 = Ø)



* O₂ (correspond à un groupement nitro comme forme masquée de l'amine), R1 = Ø

- les groupes R₁, R_i, R'_i et R peuvent représenter chacun et indépendamment les uns des autres :

un hydrogène,

un halogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels et non naturels,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_a

2/ -CONHR_a

3/ -COOH

4/ -OH

5/ -OR_a

6/ -NHR_a

7/ -NH₂

8/ -NH(CO)R_a

9/ aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl

12/ nitrile

13/ guanidine

14/ nitro

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_a

un groupement NH_2

un groupement OH

$-COOR_a$

$-CONHR_a$

$-CONH_2$

$-CH_2COOR_a$

$-CH_2CONHR$

$-CH_2CONH_2$

R_a représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- le groupe B pouvant être soit N soit O,

- les groupes W et W' pouvant être ou contenir :

A/ un hydrogène,

B/ un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-COOR_h$

2/ $-CONHR_h$

3/ $-COOH$

4/ $-OH$

5/ $-OR_h$

6/ $-NHR$

7/ $-NH_2$

8/ $-NH(CO)R_h$

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atome de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

R_h représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

C/ un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone,

D/ une chaîne latérale d'acide aminés parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques et dans le cas de la proline, $W=W'=\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(COOR)-}$

E/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)



- « h » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- « k » est un nombre entier variant de 1 à h,

- D peut être :

un hydrogène,

-COOH

-COOR_c

-CONH₂

-CH₂COOR_c

-NHCOR_c

-CONR'_cR'_d

-N(R_c)CON(R)_d

-OH

-OR_c

-CN

-C(O)R_c

R_c et R_d représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- S_k , S'_k , et S''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :
un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ $-COOR_c$

2/ $-CONHR_c$

3/ $-COOH$

4/ $-OH$

5/ $-NHR_c$

6/ $-NH_2$

7/ $-NH(CO)R_c$

8/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle

11/ nitrile

12/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_c

un groupement NH_2

un groupement OH

un halogène

R_c représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,



- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1, prenant toutes les valeurs comprises de 1 à t ,

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_1^1 et b_1^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s),

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$,

certaines de ces liaisons peuvent également faire partie de noyaux aromatiques,

- S_r , S_r^j , $S_r'^j$, S_v , peuvent représenter de façon indépendante :

un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels et non naturels, et dans le cas de la proline ($S_r^j = S_r'^j = -CH_2-CH_2-CH_2-CH(COOR)-$),

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi :

1/ $-COOR_e$

2/ $-CONHR_e$

3/ $-COOH$

4/ $-OH$

5/ $-OR_e$

6/ $-NHR_e$

7/ $-NH_2$

8/ $-NH(CO)R_e$

9/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un groupement OR_e

un groupement NH_2

un groupement OH

$-\text{COOR}_e$

$-\text{CONHR}_e$

$-\text{CONH}_2$

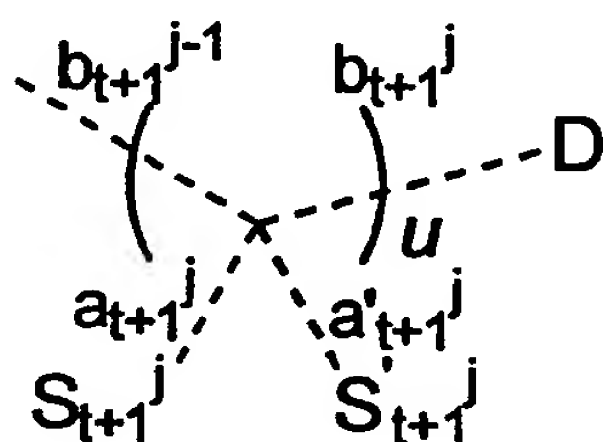
$-\text{CH}_2\text{COOR}_e$

$-\text{CH}_2\text{CONHR}_e$

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$

R_e représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

S'_i peut également représenter le groupe défini par la formule suivante :



S_{t+1}^j , S'_{t+1}^j ayant les significations indiquées à propos de S_r , S_r^j , S'_r^j et S'_v

D , u ont les significations indiquées ci-dessus

- « a_{t+1}^j et a'_{t+1}^j », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_{t+1}^{j-1} et b_{t+1}^j », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sous réserve que :

* b_{t+1}^{j-1} et b_{t+1}^{j+1} sont toujours des liaisons simples (s),

* si $b_{t+1}^j = d$ alors, a_{t+1}^j et $a_{t+1}^{j+1} = s$; a'_{t+1}^j et $a'_{t+1}^{j+1} = \emptyset$; b_{t+1}^{j-1} et $b_{t+1}^{j+1} = s$

* si $b_{t+1}^j = t$ alors, a_{t+1}^j et $a_{t+1}^{j+1} = \emptyset$; a'_{t+1}^j et $a'_{t+1}^{j+1} = \emptyset$; b_{t+1}^{j-1} et $b_{t+1}^{j+1} = s$

* si $a_{t+1}^j = d$ alors, b_{t+1}^{j-1} et $b_{t+1}^j = s$,

les composés de formule (VI) présentant en outre la propriété suivante :

- si un ou plusieurs carbones asymétriques sont présents dans la formules (VI), alors leur configuration peuvent être et de façon indépendante soit R (rectus) soit S (sinister),

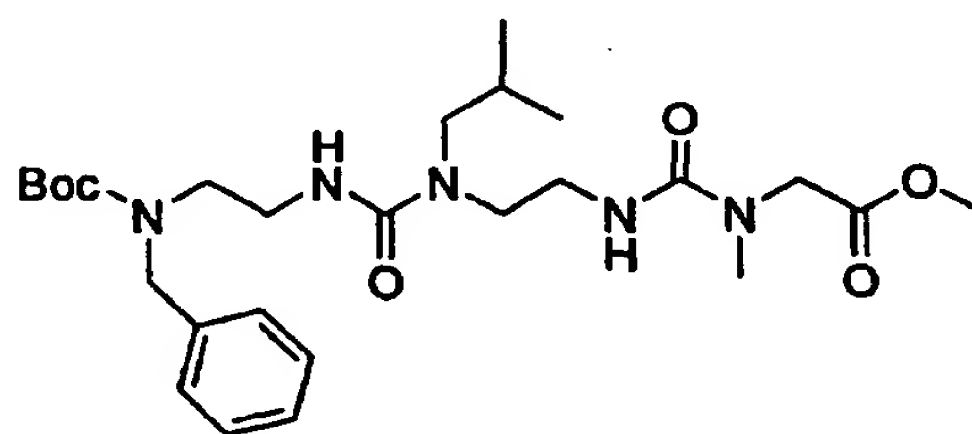
- les groupes R^1 , R^i , R'^i , peuvent être également définis sur la base de cyclisations intramoléculaires qui sont les suivantes :

1/ cyclisation entre R^i et R'^i

2/ cyclisation entre R^i ou R'^i et R^{i+kc} (ou kc est un entier positif, de préférence compris de 1 à 3)

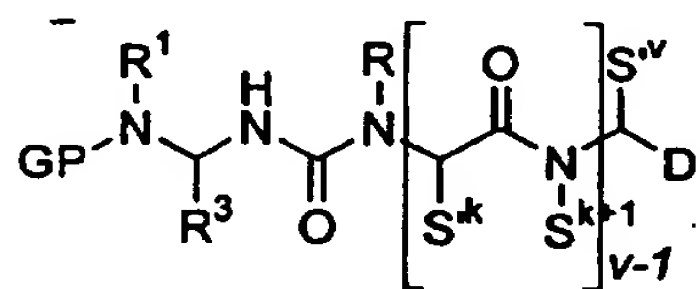
3/ cyclisation entre R^1 et R^i ou R'^i avec de préférence $i=1, 2, 3$ ou 4.

sous réserve que le composé de formule (VI) soit différent de :

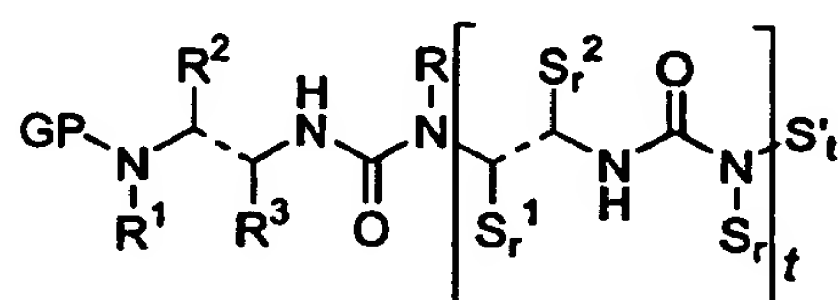
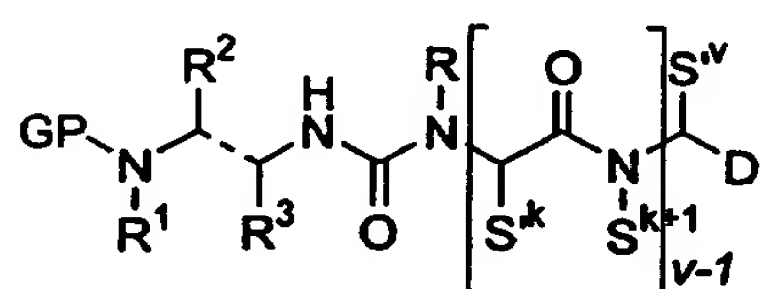


15. Composé répondant à la formule (VI) dans laquelle $1 \leq n \leq 4$, et GP est un groupement uréthane ou acyle défini selon la revendication 12, et tout particulièrement les composés suivants pour lesquels v , et t sont compris entre 1 et 10, et préférentiellement égal à 1 ou 2, et notamment ceux pour lesquels GP= Boc et Fmoc et O_2 :

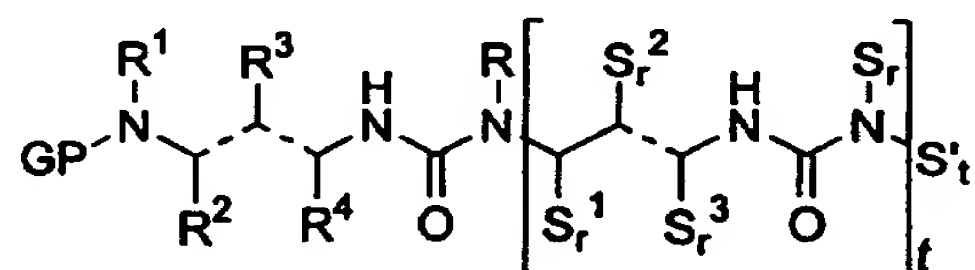
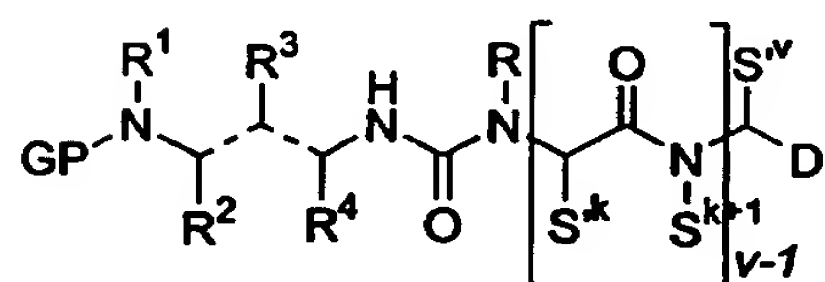
n=1



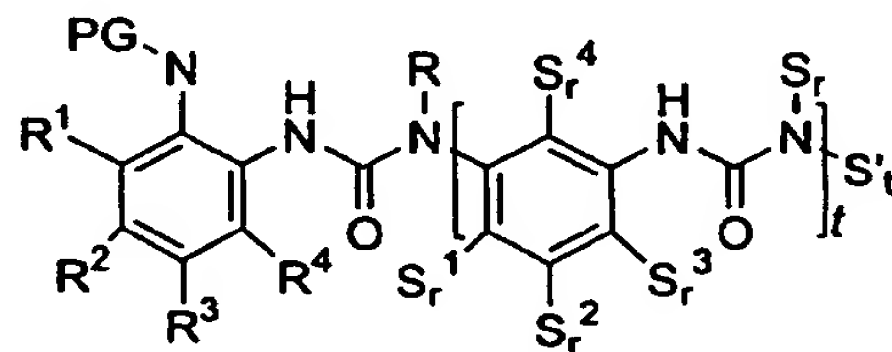
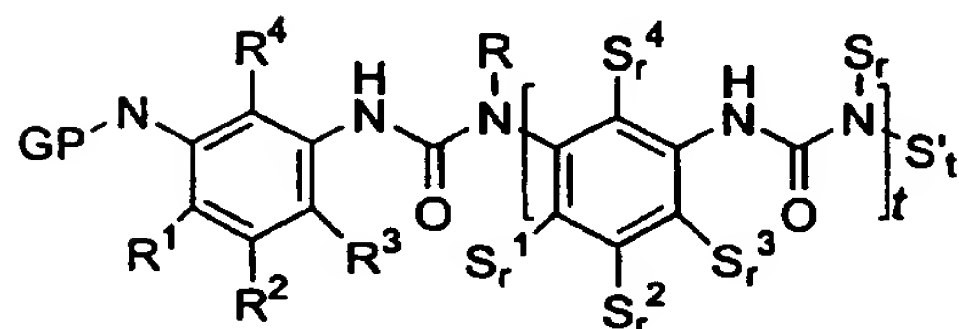
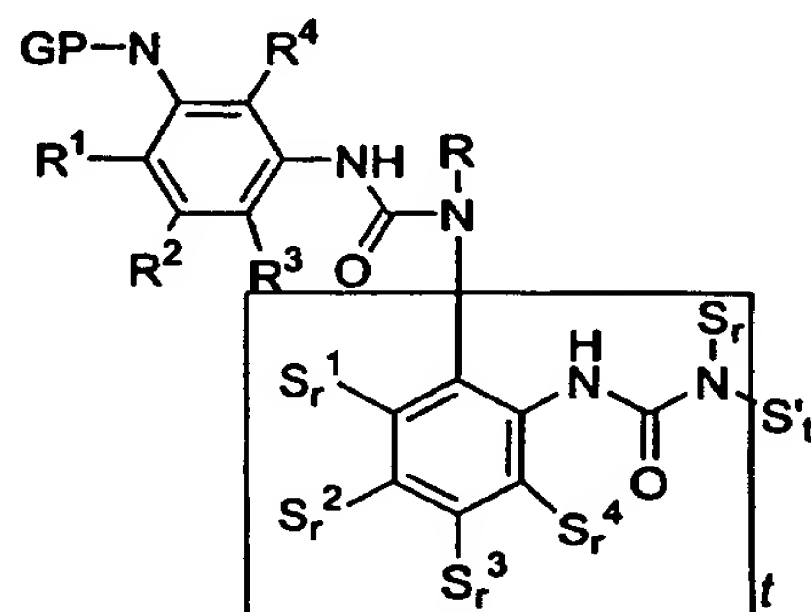
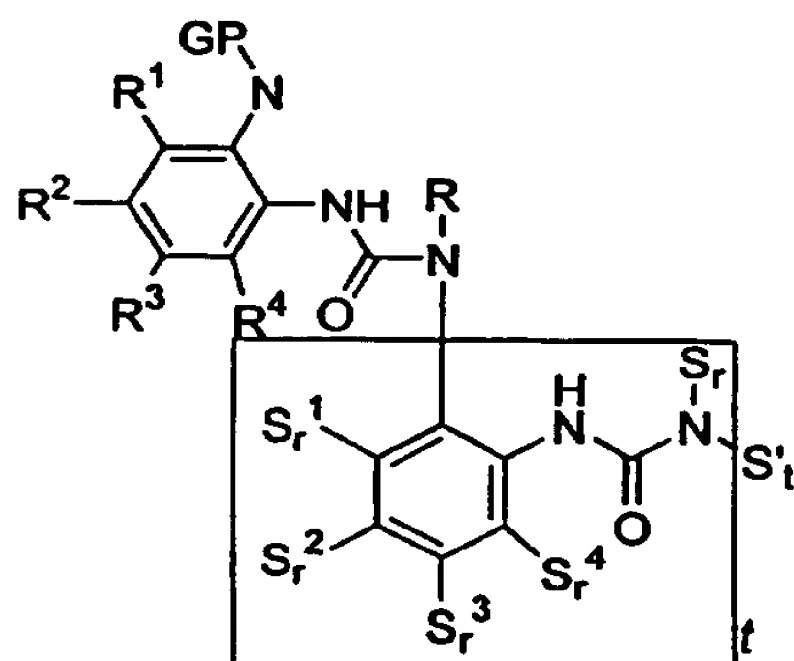
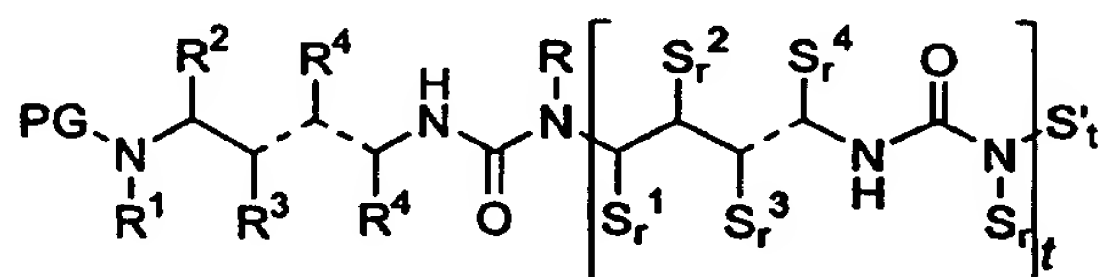
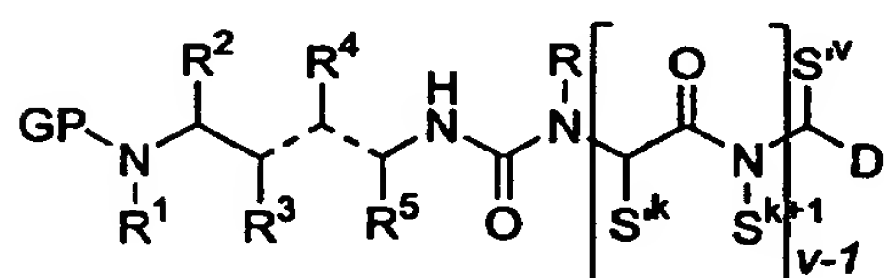
n=2



n=3

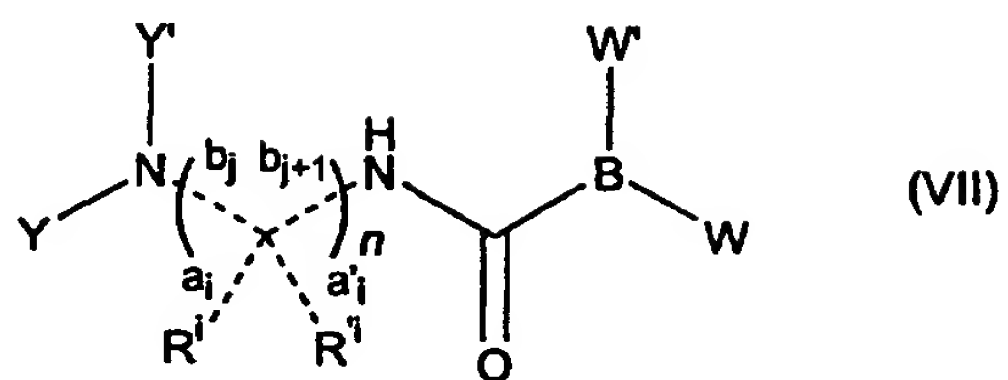


n=4

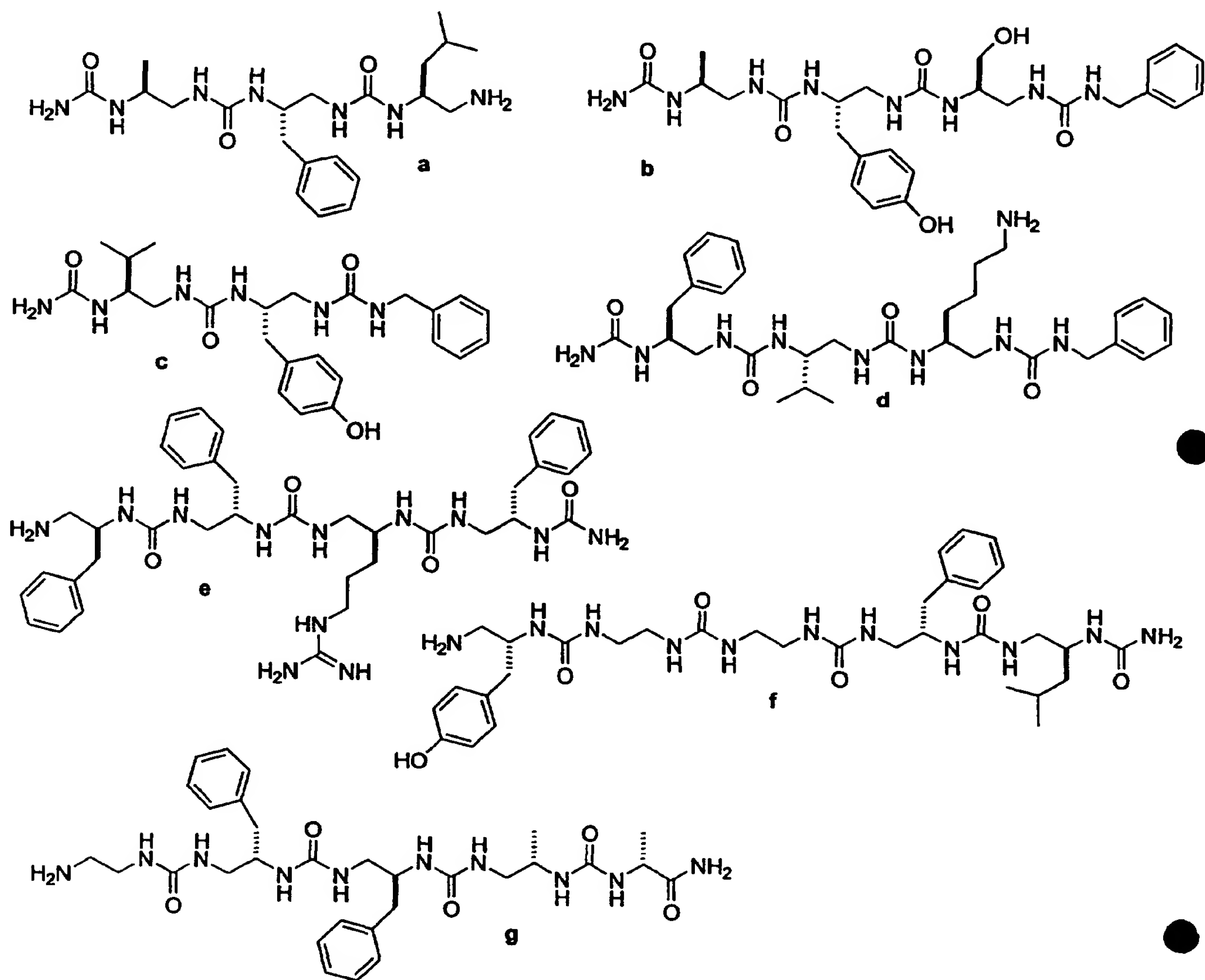


les traits en pointillés correspondant à des liaisons simples ou doubles, sous réserve que deux doubles liaisons ne soient pas contiguës.

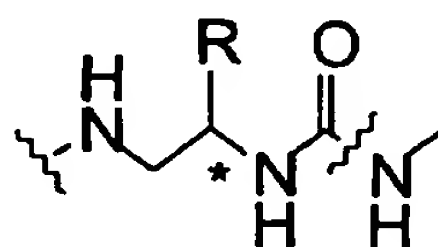
16. Composé de formule (VII)



dans laquelle Y, Y', Rⁱ, R'ⁱ, B, W, W', a_i, a'_i, b_j, b_{j+1}
 ont les significations indiquées dans les revendications 11, 14 et 15, sous réserve que les
 composés de formule suivante soient exclus :

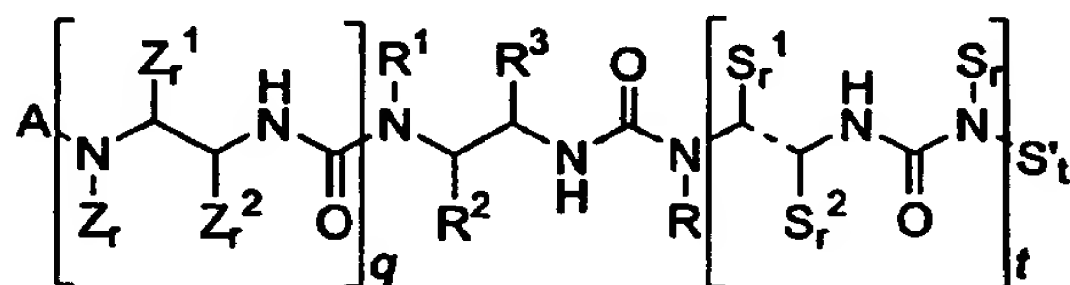
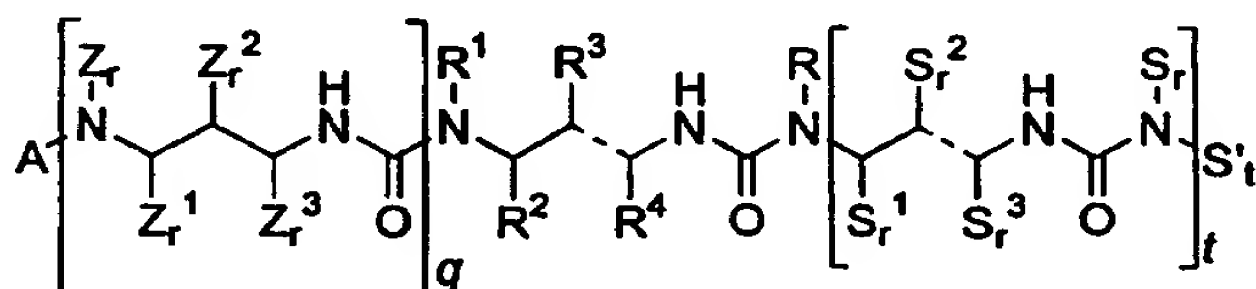
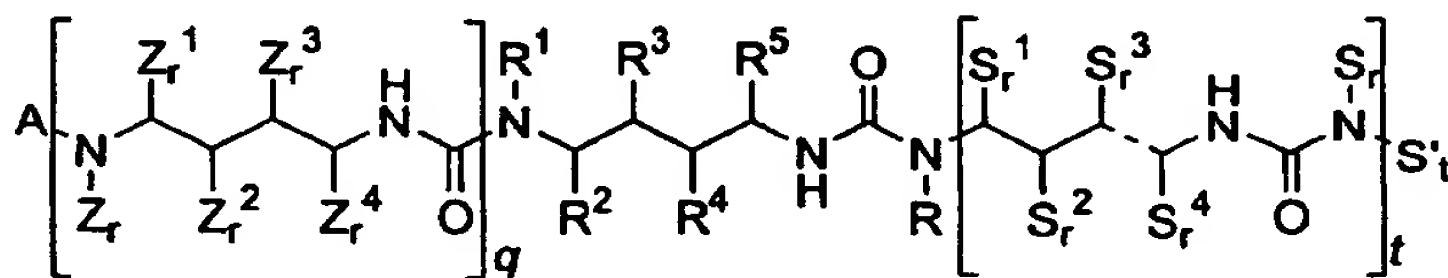


et sous réserve que le composé de formule (VII) soit différent des analogues du peptide Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH, contenant un ou plusieurs dérivés comme défini ci-dessous mimant la chaîne latérale des acides aminés présent dans le peptide et permettant l'introduction d'une ou plusieurs liaisons urée, c'est-à-dire que le composé de formule (VII) soit différent des composés suivants :



-
dans lesquels R représente un hydroxybenzyle, un atome d'hydrogène, un groupe benzyle, ou un groupe isobutyle.

17. Composés répondant à la formule (VII) pour lesquels $1 \leq n \leq 4$, et notamment les composés suivants pour lesquels v, t, m, et q sont compris de 1 à 10 et de préférence de 1 à 5 et plus particulièrement les composés suivants :

$$A \left[\begin{array}{c} \text{Z}'_k \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{Z}_k \end{array} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \right]_m \text{---} \text{N}(\text{R}^1) \text{---} \text{CH}(\text{R}^2) \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{S}^k \end{array} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \right]_{v-1} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{S}'^v \\ | \\ \text{S}^{k+1} \end{array} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{D}$$
$$A \left[\begin{array}{c} \text{Z}'_k \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{Z}_k \end{array} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \text{---} \text{C}(\text{R}^3) \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{S}^k \end{array} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{S}^{k+1} \\ | \\ \text{S}^{k+1} \end{array} \right]_m \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{S}^k \\ | \\ \text{S}^{k+1} \end{array} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{S}^{k+1} \\ | \\ \text{S}^{k+1} \end{array} \right]_{y-1} D$$

$$A \left[\begin{array}{c} Z_k \\ | \\ N \\ / \backslash \\ Z_k \quad C=O \end{array} \right]_m \begin{array}{c} R^1 \\ | \\ N-N \\ | \quad | \\ R^2 \quad R^3 \\ | \quad | \\ R_4 \quad H \end{array} \begin{array}{c} R^3 \\ | \\ R^2 \\ | \\ R_4 \end{array} \begin{array}{c} H \\ | \\ NH-C=O \\ | \\ R \end{array} \left[\begin{array}{c} O \\ || \\ S^k \\ | \\ N-S^{k+1} \\ | \\ S^v \end{array} \right]_{v-1} D$$

$$A \left[\begin{array}{c} Z_k \\ | \\ N \\ | \\ Z_k \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} Z_k \\ | \\ N \\ | \\ Z_k \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} R^1 \\ | \\ N \\ | \\ R^2 \end{array} \begin{array}{c} R^3 \\ | \\ R^2 \\ | \\ R^4 \end{array} \begin{array}{c} R^5 \\ | \\ R^4 \\ | \\ R^5 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} O \\ || \\ N \\ | \\ R \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} S^k \\ | \\ N \\ | \\ S^{k+1} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} S^k \\ | \\ N \\ | \\ S^{k+1} \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} D \\ | \\ S^{v-1} \end{array} \right]_m$$


—



revendications 9, 12 et 13,

le groupe Y dans ce nouveau cas pouvant être ou contenir :

plusieurs substituants parmi lesquels :

- $1/-\text{COOR}_e$

2/ -CONHR_c

3/-COOH

4/ -OH

5/ -OR

6/ -NHR_c

7/ -NH₂
$$8/ -\text{NH}(\text{CO})\text{R}_e$$

9/-aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone,

10/ halogène

11/ carbonyl de 1 à 10 atomes de carbone,

12/ nitrile

13/ guanidine

aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

II/ un groupement aryle

III/ un pseudopeptide (peptide contenant une ou plusieurs liaisons pseudopeptidique)

(sur B←) -C(Z'₁)(Z''₁)-Ψ₁[*]-...- Ψ_{k-1}[*] (Z_k)-C(Z'_k)(Z''_k)-Ψ_k[*]-...Ψ_{p-1}[*]C(Z'_p)(Z''_p)-CO-(→ sur NY')

- « p » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- Z_k, Z'_k, et Z''_k peuvent représenter chacun et indépendamment l'un de l'autre :
un hydrogène,

la chaîne latérale d'un acide aminés choisi parmi les acides aminés protéinogéniques et non protéinogéniques,

un groupement alkyle (C1-C20), non substitué ou bien substitué par un ou plusieurs substituants parmi lesquels :

1/ -COOR_b

2/ -CONHR_b

3/ -COOH

4/ -OH, OR_b

5/ -NHR_b

6/ -NH₂

7/ -NH(CO)R_b

8/ -aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ halogène

10/ carbonyle de 1 à 10 atomes de carbone,

11/ nitrile

12/ guanidine

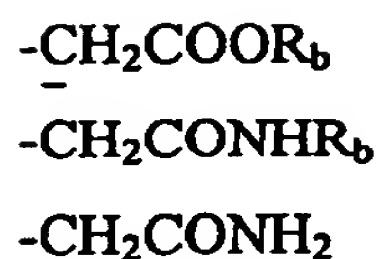
un groupement aryle, dont la structure cyclique contient de 5 à 20 atomes de carbone

un halogène

-COOR_b

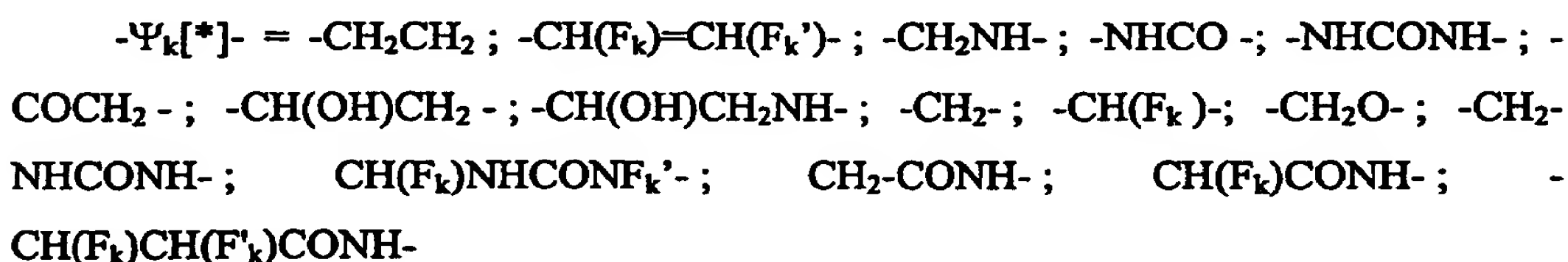
-CONHR_b

-CONH₂



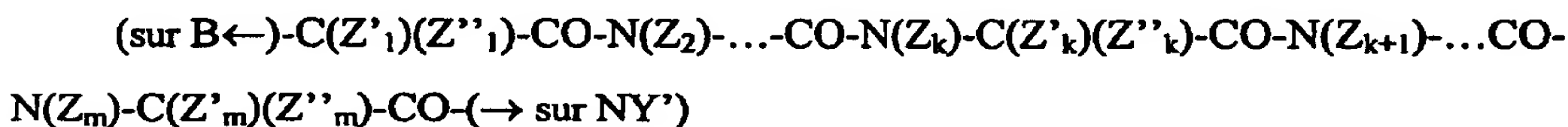
R_b représentant un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

- $-\Psi_k[*]-$ sont indépendamment soit des liaisons peptidiques CO-NH soit des liaisons de nature chimique différentes choisies notamment dans la liste ci-dessous :



F_k et F'_k représentant, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone, ou un groupe aryle dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone,

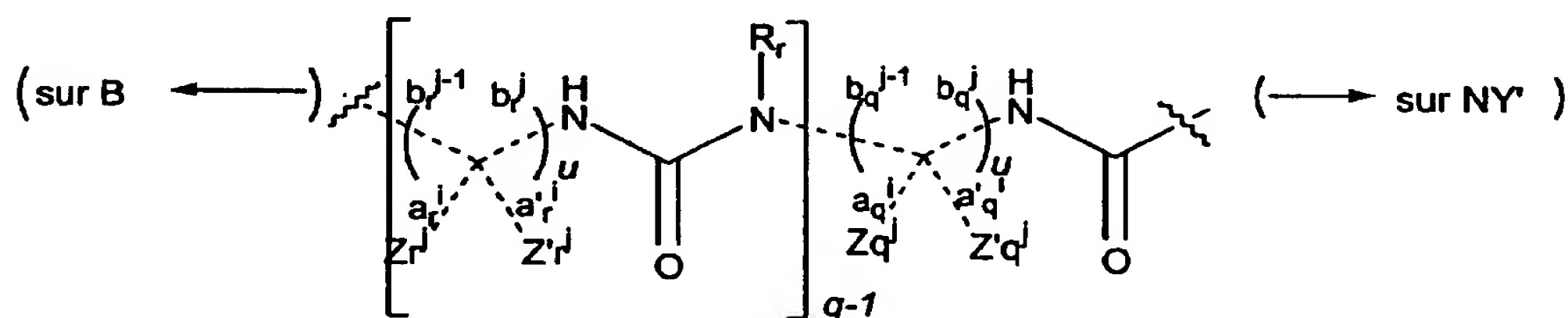
IV/ un résidu d'acide aminé ou un enchaînement de résidus d'acides aminés :



- « m » est un nombre entier supérieur ou égal à 1 de préférence de 1 à 50, de préférence de 1 à 10,

- Z_k , Z'_k , et Z''_k sont définis comme précédemment,

V/ un oligomère d'urée défini de la façon suivante :



- « u » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et de préférence de 1 à 10,

- « q » est un nombre entier supérieur ou égal à 1, de préférence de 1 à 50, et de préférence de 1 à 10,

- « j » est un paramètre entier supérieur compris de 2 à u+1,

- « r » est un paramètre entier supérieur ou égal à 1 prenant toutes les valeurs comprises de 1 à q-1.

- « a_r^j et $a_r'^j$ », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), ou doubles (d),

« b_r^j et b_r^{j-1} », représentés par un trait pointillé, sont des liaisons covalentes qui peuvent être simples (s), double (d) ou triples (t) sont réserve que :

* b_q^1 et b_q^{u+1} sont toujours des liaisons simples (s),

* si $b_r^j = d$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = s$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

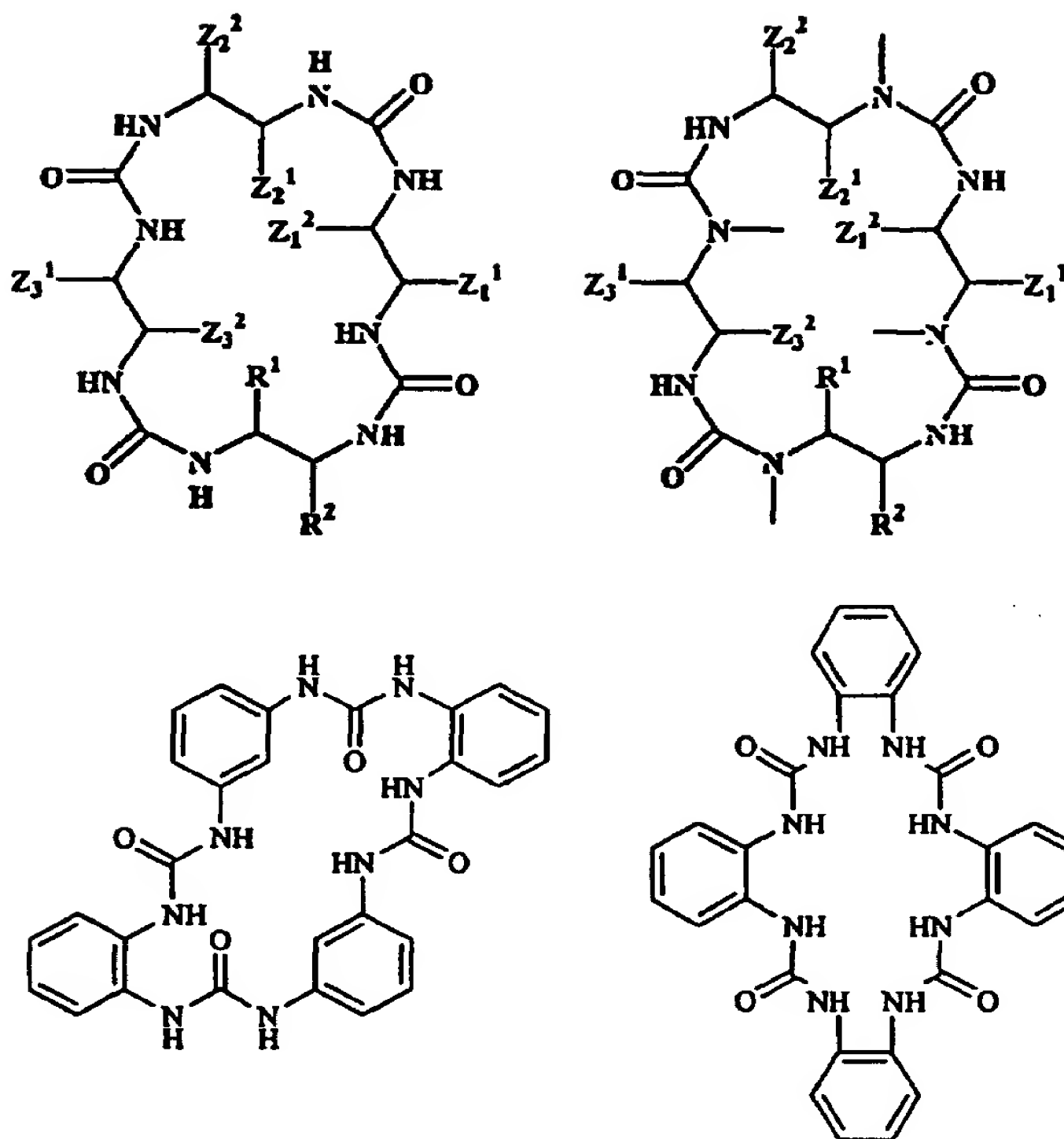
* si $b_r^j = t$ alors, a_r^j et $a_r^{j+1} = \emptyset$; $a_r'^j$ et $a_r'^{j+1} = \emptyset$; b_r^{j-1} et $b_r^{j+1} = s$

* si $a_r^j = d$ alors, b_r^{j-1} et $b_r^j = s$,

certaines de ces liaisons pouvant également faire partie de noyaux aromatiques,

$\Rightarrow Z_r, Z_r^j, Z_r'^j$ ont les significations indiquées à propos de R^1, R^i, R'^i dans la revendication 12.

19. Composés répondant à la formule (VIII) pour lesquels $1 \leq n \leq 4$, et notamment les composés suivants pour lesquels h, v, t, p, m, et q sont compris de 1 à 10 et de préférence de 1 à 5, et plus particulièrement les composés suivants :



dans lesquelles R^1 et R^2 ont les significations indiquées dans la revendication 12 et dans lesquelles Z_1^1 , Z_1^2 , Z_2^1 , Z_2^2 , Z_3^1 et Z_3^2 ont les significations indiquées à la revendication 18.

20. Composé selon l'une des formules (III), (IV), (V), (Vbis), (VI), (VII) selon l'une des revendications 8 à 17, dans laquelle le groupe aryle est choisi parmi :

- 1/ phényle
- 2/ naphthyle
- 3/ indényle
- 4/ thiophényle
- 5/ benzothiophényle
- 6/ furanyle
- 7/ benzofuranyle
- 8/ pyridyl
- 9/ indolyle

10/ pyrrollyle

ou le groupe aryle non-substitué ou substitué avec 1 à 6 substituants choisis notamment parmi :

1/ alkyle de 1 à 10 atomes de carbone

2/ halogène

3/alkoxy de 1 à 10 atomes de carbone

4/ hydroxyle

5/ amine de 1 à 10 atomes de carbone

6/ ester de 1 à 10 atomes de carbone

7/ nitrile

8/ aryle, dont la structure du cycle contient de 5 à 20 atomes de carbone

9/ nitro

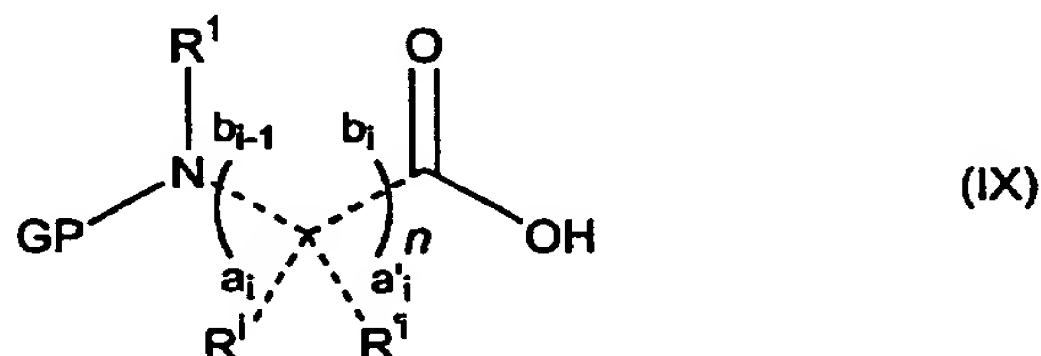
10/ urée de 1 à 10 atomes de carbone

11/amide de 1 à 10 atomes de carbone

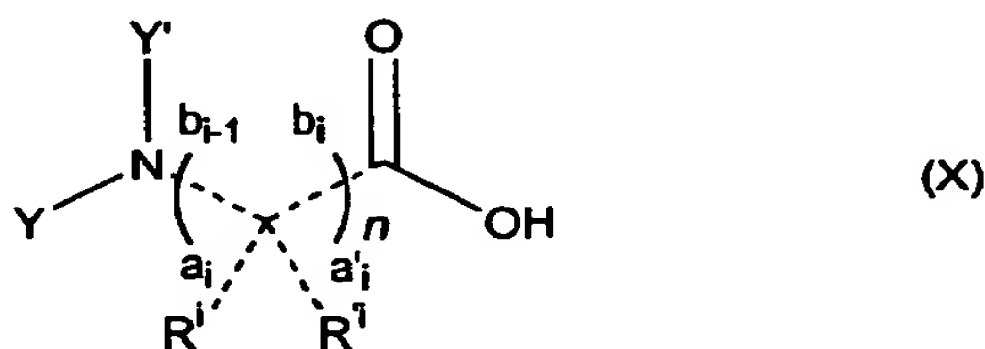
12/guanidine.

21. Procédé de préparation des dérivés correspondant aux formules (I), (II), (III), (IV), (V) ou (Vbis) selon l'une des revendications 3 à 13, à partir respectivement :

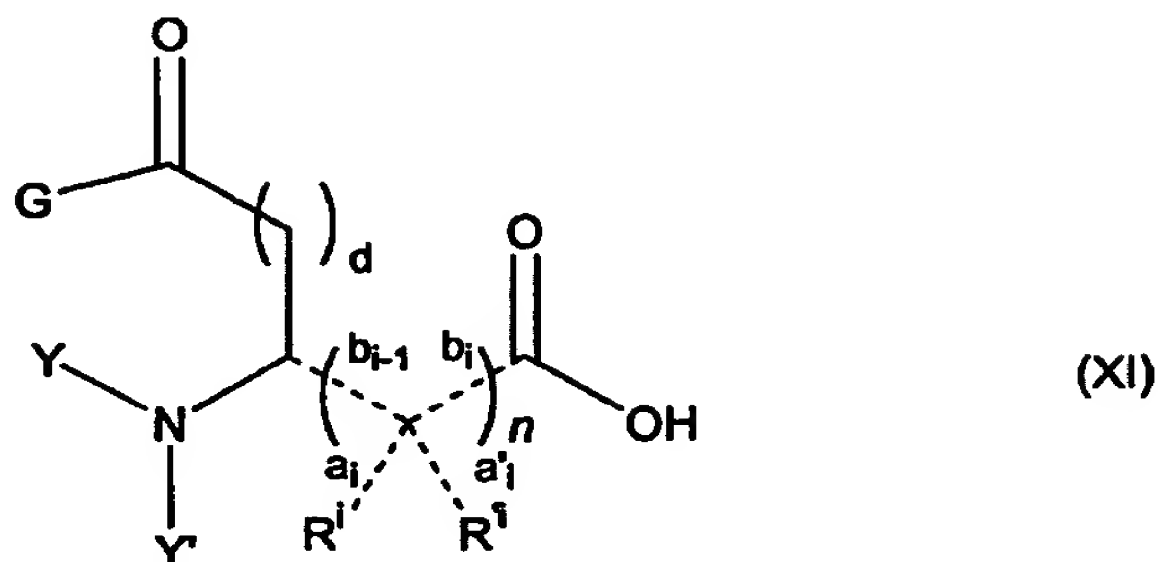
- des composés de formule (IX) (pour les composés de formule (I) et (II))



- des composés de formule (X) (pour les composés de formule (III) et (IV))

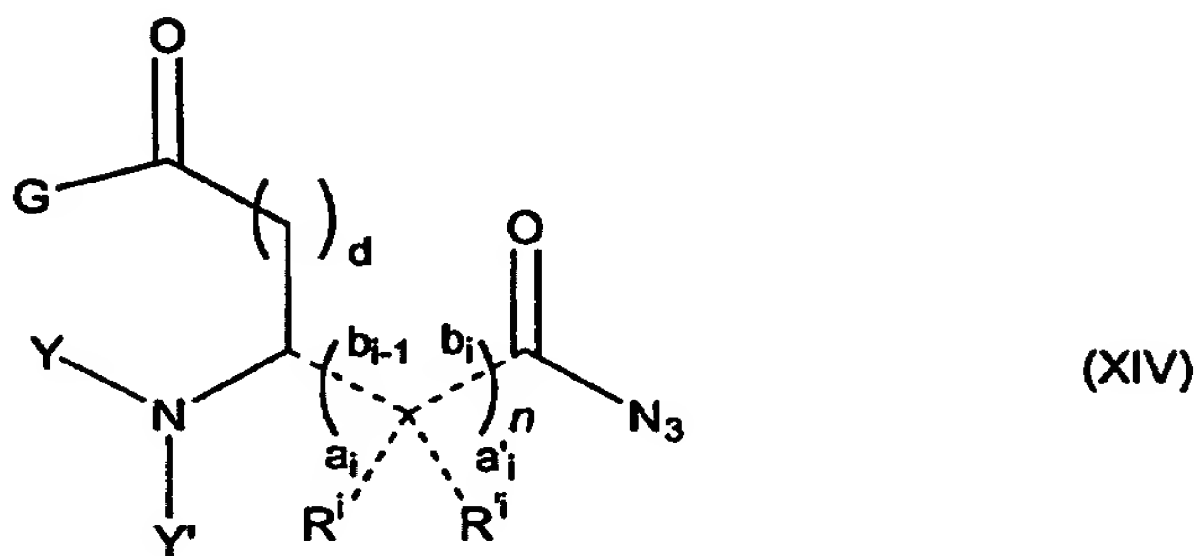
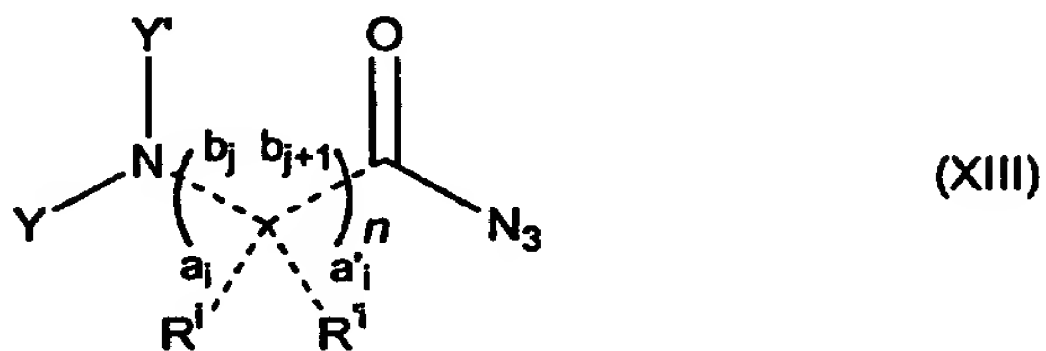
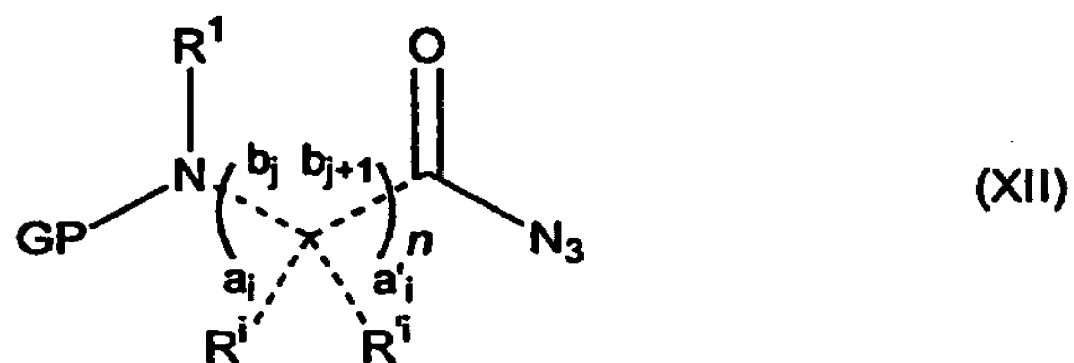


- des composés de formule (XI) (pour les composés de formule (V) et (Vbis))



comprenant

a) une étape de transformation de l'acide (IX) ou (X) ou XI
en acyl azide correspondant (XII) ou (XIII) ou (XIV) respectivement,



par exemple, par traitement de l'anhydride mixte (formé par réaction de l'acide IX, X ou XI avec du chloroformiate d'éthyle ou d'isobutyle en présence d'une amine

tertiaire telle que la NMM (N-méthylmorpholine), la DIEA (di-isopropyléthylamine), ou encore Et_3N dans le THF (tétrahydrofurane) à -15°) avec une solution d'azide de sodium,

(b) une étape de transformation de l'acyle azide (XII) ou (XIII) ou (XIV) par réarrangement de Curtius en isocyanate correspondant (II) ou (IV) ou (Vbis) respectivement,

par exemple en chauffant une solution de l'acyle azide dans un solvant approprié, notamment le toluène ou xylène (par exemple à 65°C), la formation de l'isocyanate pouvant être suivie par observation du dégagement gazeux dans le ballon, la fin du dégagement gazeux signifiant la complétion du réarrangement de Curtius,

(c) une étape de traitement de l'isocyanate (II), (IV) ou (V bis), de préférence non isolé, celui-ci se retrouvant en solution, par exemple dans le toluène chaud (65° par exemple), avec l'un des dérivés de la liste suivante :

- N-hydroxysuccinimide
- phénol
- pentafluorophénol
- pentachlorophénol
- p-nitrophénol
- 2,4-dinitrophénol
- 2,4,5-trichlorophénol
- 2,4-dichloro-6-nitrophénol
- hydroxy-1,2,3-benzotriazole
- imidazole
- tetrazole
- 1-oxo-2-hydroxydihydrobenzotriazine (HODhbt)
- 7-aza-1-hydroxybenzotriazole (HOAt)
- 4-aza-1-hydroxybenzotriazole (4-HOAt)

(permettant d'obtenir un synthon pré-activé) et éventuellement une base telle que la pyridine, pour obtenir un carbamate de formule (I), III ou (V), lequel est ensuite avantageusement isolé, de préférence par cristallisation ou par purification, notamment

sur colonne de silice, ou par HPLC ou par lavage aqueux, acide ou basique après dissolution dans un solvant organique.

22. Procédé de préparation des composés de formule (VI), (VII) ou (VIII) selon l'une des revendications 14 à 18, comprenant la réaction de composés contenant des amines primaires ou secondaires avec l'un des produits de formule (I), (II), (III), (IV), (V) ou (Vbis) selon l'une des revendications 1 à 13, par exemple dans un solvant tel que DMF, H₂O /acétone, THF ou dichlorométhane avec ou sans l'adjonction d'une base telle que Et₃N, DIEA, NMM, Na₂CO₃.

1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)